



HAL
open science

Prédiction interictale de la latéralisation du foyer épileptique par imagerie IRM multimodale dans les épilepsies temporales de l'adulte

Pierre Lepretre

► **To cite this version:**

Pierre Lepretre. Prédiction interictale de la latéralisation du foyer épileptique par imagerie IRM multimodale dans les épilepsies temporales de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02996208

HAL Id: dumas-02996208

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02996208v1>

Submitted on 9 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
par
Pierre LEPRETRE

Le 5 octobre 2018

**Prédiction interictale de la latéralisation du foyer épileptique par imagerie
IRM multimodale dans les épilepsies temporales de l'adulte.**

Directeur de thèse : Dr Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR

JURY

Président : Pr Alain BONAFE

Assesseurs : Dr Audrey GABELLE
Dr Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR
Dr Arielle CRESPEL

Membre invité : Dr Emmanuelle Le BARS

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
par
Pierre LEPRETRE

Le 5 octobre 2018

**Prédiction interictale de la latéralisation du foyer épileptique par imagerie
IRM multimodale dans les épilepsies temporales de l'adulte.**

Directeur de thèse : Dr Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR

JURY

Président : Pr Alain BONAFAE

Assesseurs : Dr Audrey GABELLE
Dr Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR
Dr Arielle CRESPEL

Membre invité : Dr Emmanuelle Le BARS

ABRÉVIATIONS

ILAE : International League Against Epilepsy
EEG : ElectroEncephaloGraphie
ELT : Épilepsie du Lobe Temporal
EMLT : Épilepsie Mésiale du Lobe Temporal
CA : Corne d'Ammon
BHE : Barrière Hémato Encéphalique
R : pharmacorésistant
S : pharmacosensible
K+ : potassium
DSC : Dynamic Susceptibility Contrast
DCE : Dynamic Contrast-Enhanced
ASL : Arterial Spin Labeling
CBV : Cerebral Blood Volume
CBF : Cerebral Blood Flow
AIF : Arterial Input Function
V_p : Fraction volumique plasmatique
V_e : Fraction volumique extravasculaire
P-gp : glycoprotéine P
BCRP : Breast Cancer Resistance Protein
MRP : Multidrug resistance-associated protein
MCT1 : Monocarboxylate transporter 1
MDR1 : MultiDrug Résistance
18-FDG : 18-FluoroDésoxyGlucose
SPECT : Single Photon Emission Tomography
SISCOM : Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI
RF : Radiofréquence
RSB : Rapport Signal sur Bruit
DAS : Débit d'Absorption Spécifique
TI : Temps d'Inversion
TR : Temps de répétition

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain
DU CAILAR Jacques
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie Madeleine
MAGNAN DE BORNIER Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean
Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Héléne
SANY Jacques
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MAURY Michèle

MILLAT Bertrand
MARES Pierre
MONNIER Louis
PRAT Dominique
PRATLONG Francine
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
ROSSI Michel
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe - Neurochirurgie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges-Néphrologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie

BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie -
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DE VOS John-Cytologie et histologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétiq ue
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice-Physiologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
MOREL Jacques -Rhumatologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel-Anatomie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel
RAMBAUD Jacques

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénérologie
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
STOEBNER Pierre -Dermato-vénérologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
FAILLIE Jean-Luc-
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie
HERRERO Astrid-Chirurgie générale
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

JURY :

- **Professeur Alain BONAFE** : Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury, pour tout ce que vous avez apporté au service, et pour vos connaissances partagées autour de jolis dossiers lors des staffs de neuroradiologie du mercredi.
- **Docteur Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR** : Merci pour tout ce à quoi tu as contribué durant mon internat, ton implication dans la formation des internes de Montpellier-Nîmes, nos trajets de retour en voiture de Nîmes à parler de films (d'horreur) ou de restaurants, ta disponibilité pour relire des dossiers ou toutes autres questions, et ce malgré le nombre incroyable de projets dans lesquels tu es impliqué, et toujours avec la bonne humeur bien évidemment. Tu es pour moi un exemple d'organisation et de pédagogie et je suis content de faire mon clinicat à tes côtés.
- **Docteur Emmanuelle Le BARS** : Je te remercie de faire partie de mon jury. Merci également pour les conseils plus techniques apportés durant l'élaboration de ce sujet concernant les diverses modalités de perfusion. Vous avez monté, avec Nicolas, une sacrée équipe de recherche avec qui ce fut très agréable de travailler durant ces derniers mois.
- **Docteur Arielle CRESPEL** : Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury et de me faire part de votre expertise dans ce domaine compliqué qu'est l'épilepsie.
- **Docteur Audrey GABELLE** : Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury, je n'ai pas eu l'occasion de vous solliciter, mais je suis persuadé que vos remarques seront intéressantes et pertinentes.

FAMILLE

- À ma **Maman** adorée, qui nous a élevés avec beaucoup d'amour, tu nous as inculqué les bonnes valeurs et orientés vers la bonne voie. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour nous.
- **Gérard et Jeannette** : À mon père, merci de ton soutien durant ses longues années d'étude, j'en arrive enfin au bout. À Jeannette, merci de ta gentillesse avec moi durant ces nombreuses années déjà.
- **Alex, Yann, Hortense et Hector** : À mon grand frère, merci pour ce que tu as fait pour moi, pour tous tes conseils, dans tous les domaines de la vie, tu es le modèle qui m'a permis de devenir ce que je suis aujourd'hui. Yann, mon beau-frère Wikipédia-multilingue, on a toujours plaisir à venir vous voir car on sait qu'on est toujours bien accueilli. On vous attend dans le Sud (bon ok, vous venez à peine de déménager, mais on ne sait jamais!). Et à nos petits neveu et nièce, rayonnants qu'on aura toujours plaisir à garder.
- **Thierry et Odile** : À mes beaux Parents, merci de m'avoir accueilli dans votre grande famille, et d'avoir fait une fille si parfaite. Quand Zoé me parle de vous, je comprends qu'elle a eu une enfance et adolescence parfaite, bien entourée, et avec un soutien hors pair. Merci pour votre gentillesse et tout le soutien que vous m'apportez également.

- **Marion, Aurel, Sasha et Ulysse** : Ma belle-sœur (gourmet hors pair, on continuera notre chasse aux meilleurs restos montpelliérains!), et mon Bof accro à la course (qui sera sûrement sur une course ce soir), merci pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux que ce soit à Bordeaux ou Toulouse. À Sasha et Ulysse qui adore me couler dans la piscine. Sinon Zoé attend toujours que vous veniez habiter à Montpellier, vous avez déjà fait la moitié du chemin vous y êtes presque!
- **Thibaud, Marion, Gaspard, Basile et Zélie** : promis un jour je reviendrais vous voir à la Réunion, heureusement que vous vous venez plus souvent! À ces petites têtes blondes souriantes et pleines de vie, et à la nouvelle petite venue attendue comme le messie parmi tous ces neveux 100% garçons.
- **Laurynas** : On a hâte que tu ouvres ton restaurant étoilé*** pour venir y manger tous les week-ends (gratos bien sûr^^). La route est longue, mais tu y arriveras, j'en suis sûr ! ;)
- **Vava et Jules** : Ce fut un plaisir de vous héberger chacun votre tour dans notre chambre d'ami. Entre de bons plats cuisinés par Jules, et des soirées sérieuses avec Vava, que demander de plus! Vava on attend ton retour sur Montpellier après la Grèce.

COPAINS de MARSEILLE : **Romain** (notre e de PeZ) et **Charlotte** (qui canalise notre « e », je ne sais pas toujours pas comment tu fais pour le supporter :p), **Marine** et **Bertrand** (il est pour quand ce bébé !? édit : bon Ben j'ai eu ma réponse il y'a quelques jours, Félicitatioooooons!! on l'attend impatiemment cette petite), **Sophie** et **Kévin** (en soirée je ne sais toujours pas qui est là pour rattraper l'autre^^), **Claire** et **Thomas** (Claire, qui a assisté à la genèse de notre couple dès les premiers instants, c'est peut-être toi le « e » de PeZ en fait ? Thomas, on se voit pas souvent, mais tu as l'air vraiment sympa

comme mec), et **Toto** (notre Toto brillant, qui sera d'ailleurs en congrès ce soir). On est parti, mais on pense souvent à vous. À nos X descentes de l'Ardèche, nos N^{ième} édition de Solidays, et nos weekend ski, il va falloir qu'on se trouve de nouvelles activités, accessibles à la future dernière de la bande.

SOUS-COLLE de MARSEILLE (et pièces rapportées) : Hadry (et Margaux), Lucie (et Charles), Seb (et Marion) : pour ces plats de 2kg de pâtes avec desserts super light (fruits = magnum double chocolat pour Hadry et Seb) durant nos sous colles, ainsi qu'à nos révisions Just Dance (je suis persuadé que j'ai gagné des places aux ECN grâce à ça). On ne se voit pas souvent, mais on a toujours plaisir à vous retrouver pour des occasions. En parlant d'occasion, déjà 3 mariages sur 4 depuis la fin des ECN, a quand le 4eme !? #luciejetemetslapression

COPAINS DE MONTPELLIER, non radiologues (vs ne pouvez pas être parfait) :

Oscar et Estelle :

Anne et Antoine : On s'est régalé durant ce mariage princier, on n'en attendait pas moins de vous. Et à votre humour si particulier (à tous les deux) ^^

Valentin et Audrey : Valentin, merci pour ton expertise œnologique lors de chaque repas, et merci d'avoir essayé de réparer ma chérie. Audrey, pas merci pour ton chat qui me fait agoniser lors de chaque repas chez vous. Vous allez nous manquer pendant votre périple de 18 mois, n'oubliez surtout pas le chat!

Anne-so : Notre copine Marseillaise, qu'on a connue qu'à Nîmes : à nos petits repas entre amis et nos courses Nîmoises! Faudrait s'y remettre d'ailleurs ! :)

Jowan : À notre 1^{er} semestre à Nîmes. Sûrement le 1^{er} radiologue-chirurgien de l'histoire.

Robin : On ne se voit pas souvent, mais c'est toujours un plaisir de te croiser durant une garde ou sur une autre occasion.

INTERNES DE RADIOLOGIE

- **À mes co-internes de Nîmes** : Une sacrée équipe !
- **Nadir** : dommage que tu ne sois pas là ce soir, on a quand même bien rigolé pendant ces 2 semestres passés ensemble. Quand ma journée me semblait dure, je pensais à la tienne xD : TDM1 en solo le matin (avec un concentré de dossiers bien compliqués spécialement pour toi) -TDM3 en solo l'après midi – Garde (garde bien compliqué bien sûr). Toujours de bonne humeur, avec des petites phrases signatures « J'ai l'impression de travailler dans une usine en Chine, je fabrique des produits de luxe, mais pas pour moi », « je veux être partout, sauf ici », ou encore « j'ai un turnover capillaire très déséquilibré ». On peut écrire un futur best-seller!
- **Margaux** : Une grande aventurière (Le Mont Blanc c'est pas rien quand même!) dans un petit gabarit (vaut mieux ça que l'inverse, 10cm de plus et c'est l'Everest je parie). Merci pour toutes ces relectures de dossiers digestifs (tu es officiellement ma référente imagerie dig) et ces trajets Montpellier-Nîmes à discuter, et à râler ensemble.
- **Philippe** : Qui à essayer de nous refiler ses gardes (vendredi, samedi, et dimanche bien évidemment) en nous faisant croire qu'il était mourant atteint d'une « vraie bonne grosse bronchopneumopathie » pour bosser sa thèse (le scanner thoracique ressemblait à peu près à ça : . . . = 3 petits micronodules qui se courent après)).

- **Inès** : Je sais que tu es déçue que ma présentation ne soit pas en Anglais ;).
« I'm here today to talk to you about ... » je te laisse l'imaginer :P. Je suis super content de t'avoir rencontré, une fille super, gentille et honnête avec qui j'ai eu de super fous-rires au scanner ;).
- **Asmaa** : Ne pas se fier à cette petite voix fluette qui sait comment rembarrer les urgentistes. Merci d'avoir eu pitié de moi quand j'étais en béquille pour me transporter à Nîmes. J'espère que tu as commencé à bosser ta thèse, ça va arriver plus vite que tu ne le crois :p.
- **Alex** : On n'a toujours pas compris comment on s'est retrouvée en train de faire de la marche nordique un jeudi matin dans le parc de l'hôpital pour gagner un fauteuil de massage (que les brancardiers ont gagnés d'ailleurs Grrr). Sinon tu sens la pression monter à quelques jours de ta thèse ? ^^
- **Hélène** : Notre mère a tous (je t'ai mis 10 ans dans la tête là), sûrement la plus fêtarde de notre promo (peut-être moins avec le bébé). Merci pour tous les services rendus et ta gentillesse au quotidien.
- **Kim** : Qui ne va pas tarder à nous quitter pour aller travailler à la pépinière du coin (d'après mes sources on t'a vraiment proposé un poste) ou à monter des Sunken Garden Pool. Ma partenaire de troc de garde et vacation (#marchanddetapis #criminalmind).
- **Aymeric** : Pour le sourire intérieur que j'ai quand je vois ta tête au réveil en sortie de garde xD. On trouve une 3eme personne et on va pouvoir monter un gang de trottinettes #hellsangel.
- **Stefania** : Tu es une fille super, on a bien rigolé sur ces vacances partagées. Merci pour tous les services que tu m'as rendus durant cette année (dont un téléphone portable que j'ai cassé le jour même du prêt ☹).

- **Marlene** : Je ne t'en veux pas d'avoir préféré la contre soirée de David & AnneSo. Toujours un plaisir de t'entendre râler ;). J'espère que trouvera le poste qui te convient le mieux où que ce soit.
- **Lylia** : Merci pour ta gentillesse, c'est toujours un plaisir de partager une vacation avec toi. Toujours en panique à l'idée d'avoir raté quelque chose ;) tu devrais te faire plus confiance.
- **Quentin** : le futur de la radiologie Montpelliéraine. Vivement de te retrouver le mois prochain durant mon clinicat, je ne doute pas que tu reliras et valideras mes examens en tant que futur PU-PH ;).

Ceux que j'ai eus en cointerne (En dehors des nîmois)

- **Caroline** : ma mandoulette, sûrement bloquée au fond d'un fjord canadien en train de chasser la baleine (ne nous fais pas croire que tu travail^^), je sais que tu aurais voulu être là. Toujours pétillante et d'une gentillesse hors norme. Merci aussi pour m'avoir fait dessiner des utérus-vagin-pelvis pour ta thèse durant mon stage de neuroradio (les cliniciens ne comprenaient pas trop ce que je faisais), cela n'a plus de secret pour moi.
- **Carole** (« Chantal ») : Une femme de « caractère » comme dirait un certain momo, mais une fille au grand cœur. On a partagé un super semestre avec ta sœur maléfique ci-dessus. Je suis sûr que tu es une super chef avec tes internes, et que tu remontes l'ambiance à St Eloi.
- **Benoit** : dommage que cette page ne soit pas animée, je t'aurai trouvé un bon GIF pour ta dédicace.
- **Margaux Roques** : À ce super semestre partagé ensemble, tu reviens à Montpellier quand tu veux.

- **Lauranne** : pour cette photo partagée ensemble en 1ere page de tous les journaux locaux ^^, on était presque crédible sans le figurant à côté de nous, et sans t'avoir vu passer le balai juste après la photo.
- **Alice** : Merci de ta bonne humeur quotidienne durant notre stage, et de ton expertise neurochirurgicale en radiologie. Je t'ai trouvé un groupe de planchiste-skateur à l'occasion (cf paragraphe « chercheurs »)
- **Margaux B et Jessica** : désolé les filles vous êtes indissociable pour moi, A ce super semestre passé ensemble.
- **Mathilde** : Content d'apprendre que ce moment d'hésitation ne s'est pas conclu, tu ne nous quitteras pas de sitôt. D'une extrême gentillesse (peut-être trop) et talentueuse, tu seras une superbe chef de neuroradio.
- **Nadia** : Avec ton franc-parler, les neurologues de GDC n'ont qu'à bien se tenir quand ils viendront te demander un examen^^.
- **Takkie** : À ce premier semestre à ADV, on a bien rigolé avec Xavier. Et à la fois où je me suis déplacé à l'autre bout de Montpellier en béquille pour que tu te rendes compte que tu n'avais pas les clefs de ta voiture ^^
- **Hichem** : Discret, mais super gentil et talentueux, je ne sais pas où en est ton projet aux États-Unis, mais je te souhaite bonne continuation.
- **Vincent A.** : À ce semestre partagé à Nîmes, le futur de la radiologie thoracique.
- **Mathieu** : le mec jamais stressé même avec 15 scanners de retard à interpréter à 17h. ps : Je ne sais pas ce que t'as fait avec mon guide du routard, mais vaut mieux pas savoir.

Les mi-chef mi-interne (les chefs que j'ai côtoyés interne) :

- **CJ** : Le plus montpelliérain des Parisiens (ou le plus parisien des Montpelliérains ?). Toujours à défendre sa météo Parisienne quand il est entouré de montpelliérain, et vice versa. C'était sympa de faire ces 2 ans de DIU à Paris avec toi. Ne te laisse pas pervertir, on attend ton retour sur Montpellier ;).
- **Iskander** : Toujours à nous faire rire avec tes imitations de chefs montpelliérains. Mon gros orteil n'oubliera jamais ce que tu lui as fait ;p
- **Celine O.** : Je suis toujours là si t'as besoin d'une nouvelle destination de voyage, entre 2 avis de neuroradio par téléphone.
- **Pierre P.** : Le futur de la radiologie perpignanaise (the place to be). Et le plus filou des chefs Nîmois ;).
- **Elise** : La plus Toulousaine des Nîmoises, je t'ai connu en co-interne puis chef, ça a toujours été un plaisir de partager une vacation de TDM3 avec toi. Tu m'as appris plein de petites choses (la plus-value du chef^^).
- **Xavier** : le fils spirituel humoristique de Julien Frandon. Et dire que vous avez travaillé dans le même service pendant 2 ans, je ne sais pas comment ils ont réussi à vous supporter.

Aux autres internes de radiologie :

- Ceux que je croise en relève de Garde ou soirée : **Adel** (biscotto), **Medhi**, **Benjamin M.**, **Jenny**, **Antoine L.**, **Antonia**, **Anne-Hélène**, **Charlotte**, **Laure**, **François Louis** (qui aime déjà la « recherche » apparemment ;)), **Dimitri** (toujours sympa de partager des goûters en garde^^)
- et aux plus jeunes que je ne connais pas trop encore : Maciej, Ugo, Quentin F., Caroll, Ancelin, Bastien, Elodie, Nicolas, Satcha Chloé, Constant, Justine.

AUX CHEFS

L'équipe de GDC

- **Vincent** : une énergie débordante (« Time is Brain ») pour faire avancer le service, a l'image d'un campus Google, tu as réussi à mettre en place un programme de Sport au sein de l'hôpital, (sûrement une première en France), et des paniers de fruits hebdomadaires. Merci également pour ta bonne humeur même quand on t'appelle à 3h du matin pour une thrombectomie.
- **Nicolas L.** : Toujours impressionné par tes connaissances de neuroradio, notamment de pédiatrie, le wikipedia des mutations génétiques. À toutes ces relectures d'examen neuropédiatriques (un monde inconnu quand on débarque jeune semestre). En espérant bien vous soulager du côté diagnostique avec Arthur.
- **Gregory** : la force tranquille du service, toujours la Zen-attitude (sauf peut-être à 4h du mat quand une thrombectomie ne se passe pas comme prévu), et avec un petit sourire malicieux en coin. Merci pour toutes ces relectures de TDM ORL bien compliqué lors de mes premiers semestres, tu as presque réussi à me convertir à l'interventionnel lors de mon stage de 6 mois.
- **Cyril** : Tu as su que j'allais faire de la neuroradiologie avant même que je ne le sache moi-même! Sûrement l'interne le plus talentueux, passionné et impliqué dans un service que je n'ai jamais vu. Je t'ai eu en co-interne, en Chef de Clinique, et maintenant je vais avoir le plaisir de te côtoyer en tant que PH.
- **PHL** : Puit de connaissance, médicale et générale. Merci pour tout ce que tu m'as appris durant ces vacances. Toujours sympa de discuter photo avec toi. D'une rigueur à toute épreuve, on était bien content quand on arrivait le jour de ta visite pour mettre à jour tous ces « RAS » dans la feuille de relève^^

- **Carlos** : À tous tes jeux de mots sur les noms de famille des internes. Oui je fais ma prière avant chaque vacation et thrombectomie.
- **Florian** (même si tu n'es plus à GDC, pour moi tu resteras un de mes « chef de GDC ») : Merci pour toutes les vacations passées avec toi, c'est quand même sympa de pouvoir se faire relire toute la vacation quand on est jeune semestre. Toi aussi tu as un plan B le jour où l'intelligence artificielle nous aura mis au placard (en dehors de « N'oubliez pas les paroles »)
- **Daniel** : Tu seras sûrement en Colombie ce soir. Merci pour ta gentillesse et ton aide lors de mon semestre en neuroradio interventionnelle. C'était vraiment sympa de monter à Paris pour le DIU ensemble avec CJ. Je n'ai jamais vu un étranger qui connaît plus de monde à Montpellier qu'un Montpelliérain.
- **Omer** : Puit de connaissance générale bis. À toutes ces vacations à parler de tous sauf de médecine. Toujours de bonne humeur, tu trouvais toujours
- **Manips** : **Ghania** (qui m'a bien engraisé avec ses muffins pendant la dernière ligne droite), **Rachel** (pas de semoule en sortie de thèse stp), **Nadia**, **Amel**, **Assia**, **les Elodies**, **Lucie**, **Blandine**, **Les Sandrines**, **Fabienne**, **Sonia**, **Marion**, **Eleonore**, **Sophie**, **Valérie**, **Carole**, **Caroline**, **Jacque**, **Guilhem**, **Manu**, **Patrick**, **Sylvain**, **Sébastien**, **Fabrice**, **Simon**, **Boubou**, **Yann**, **Thierry**, **Yohan**, **Jérôme**, **Julien**, **Christian**, **Jeff**. En espérant avoir oublié personne. Vous n'aurez jamais vu autant de médecins en vacation que durant les 2 prochaines années^^.
- **Olivier M.** : le boss qui canalise la clique du dessus
- À toutes les **secrétaires** du service

Chef de Nîmes

- **Mr Beregi** : Merci pour votre e-mail sincère, et pour tous vos conseils aux staff du Mercredi matin.
- **Ahmed** : Don Larbi comme on aime à t'appeler en off, Merci de ton implication envers les internes de Nîmes et de ta disponibilité en cas de soucis.
- **Pierre V.** : Merci d'avoir été mon mentor durant ce stage d'imagerie osteo articulaire, une rigueur à toute épreuve, tu as su me laisser la main facilement et m'accompagner dans tous mes gestes d'interventionnel.
- **Conny** : Ma partenaire de ragot du mercredi après-midi (une de mes vacances préférées). Pour toutes ces vacances libérales partagées ensemble, maintenant je manie à la perfection le passage de la carte vitale :p. et merci pour tous les services rendus, notamment durant cette période de préparation de thèse.
- **David et Anne-So** : Vous comprendrez que je ne puisse pas être là à votre contre soirée le soir de ma thèse :P. Merci pour toutes ces vacances de neuroradio et ORL partagée (sauf celle du mercredi matin à l'ICG, qui va être l'heureux élu qui va la récupérer ?!). Quel dommage que vous retourniez en Belgique, on a bien compris que vous n'en pouviez plus du soleil du Sud. Bonne continuation.
- **Jean et Melinee** : Merci de vous précieux avis de digestif ou pédiatrie, ainsi pour votre humour.
- **Fehmi et Cyrine** : Fehmi, Merci pour tous les cours d'échographies osteo articulaire que tu nous as fait durant ce semestres d'os, toujours un plaisir de parler photo et bons plans avec toi. Cyrine, merci pour ta gentillesse et toutes ces vacances d'échoU où je n'ai pas eu besoin d'aller :p.

- **Julien** : le cow-boy de la radiologie interventionnelle nîmoise, le plus cash (trash ?) des chefs, quand je pense encore à ce fameux GIF #systemeD envoyé un soir dans le mauvais groupe whatapps.
- **Amine** : Merci pour ton humour si particulier en demi-garde.
- **Serge** : La Zen-attitude, un plaisir de partager des vacances ensemble.
- **Anca et Anna** : Pour les quelques vacances d'urgence que l'on a pu partager. Désolé l'imagerie de la femme c'est le total opposé de la Neuroradio pour moi^^.
- **Manip** : À tous les manips de Nîmes avec qui ce fut un plaisir de travailler. Vous êtes beaucoup trop nombreux pour que je vous liste^^

À tous les autres chefs de radiologie que j'ai côtoyé dans les autres Service de Montpellier, merci de tout ce que j'ai appris en dehors de la neuroradiologie : **Alban RUYER, Brice FOURNERET, Claire FAGET, Marion FONTAINE, Cécile VERHEYDEN** (merci de m'avoir vendu ton appart^^), **Fernanda CURROS DOYON, Emmanuelle PAGES, Yann THOUVENIN, Hamid ZARQUANE, Sébastien BOMMART, Valérie MONNIN, Sébastien LENEL, Valentina SCHEMBRI, Marie-Ange PIERREDON, Julie COLLEAU**

Ainsi qu'aux Professeurs Montpelliérains : **Hélène VERNHET-KOVACSIK, Patrice TAOUREL, Ingrid MILLET, Boris GUIU, Catherine CYTEVAL**

LES CHERCHEURS : ou le gang des « skateur-planchistes » : Merci à tous de m'avoir accueilli dans votre salle, malgré que je n'ai pas de planche à roulette (la trottinette ça compte ?), vous avez de la chance de travailler quotidiennement dans une si bonne ambiance.

- **Jeremy** : Merci pour ton aide précieuse sur ma Thèse, le nombre de fois où je t'ai fait relancer les extractions de données et statistiques (J'aurai bien voulu voir ta tête quand tu as reçu mon mail à 2 semaines de la thèse : « j'ai refait les masques hippocampiques, on peut tout relancer ? »), mes mails du dimanche, toutes les questions statistiques avec lesquelles j'ai dû te saouler. Pour ton humour hors normes et ces parties de chef d'œuvre vidéoludique entre midi et 2. Auras-tu trouvé tous les esters eggs de ma présentation ? #yoda
- **Victor** : toujours en train de blaguer avec Jeremy dans le fond de la salle. Merci pour tes explications de déconvolution-convolution, et les formules de mathématicien incompréhensible. Je ne sais toujours pas comment tu arrives à te régaler avec ces formules. Je suis persuadé que tu seras l'inventeur de l'ECG de demain, mais version AVC. #elevant
- **Amel** : ma fan n°2 Instagram (la n°1 se trouve en toute fin des remerciements). Désolé je n'ai pas trouvé de short flamand rose pour ma soutenance (on ne l'aurait pas vu sous la toge de toute façon ;)).
- **Arthur** : je t'ai mis ici, mi chercheur mi interne, mais c'est ici que je t'ai le plus côtoyé. Tu m'as mis un bon coup de stress avec ta thèse à des années lumières de ce qui se fait habituellement. Cela va être sympa de partager ce clinicat avec toi, 2 diagnosticiens, du jamais vu à GDC^^. On ira faire des tours en salle de recherche entre midi et deux pour faire de la « recherche » (#AOE) avec Jeremy. Et merci pour ton aide pour la dernière ligne droite concernant tout le côté administratif pour lequel j'étais à l'ouest^^
- Et le reste de la salle **Lidjet, Margaux, Selma, Anthony, Yannick**, et ce que j'ai oublié, je suis tous les mardi matin épaté par vos travaux de recherche.

Oscar et Estelle : parce que j'ai failli faire une « oscarade » ;) : Nos copains film du dimanche soir, Toujours un plaisir de voir un film (navet) catastrophe d'Estelle en entendant râler Oscar avec un petit sourire en coin, ou de manger un bon plat cuisiné par Oscar (désolé chez nous c'est plutôt Foodora, mais on a l'écran géant!).

À mon ami **Bescherelle**, on devrait se côtoyer plus souvent...

Et à ma femme Zoé : Déjà 10 ans que je t'aime, 10 ans de voyages aux 4 coins du monde, merci de me soutenir dans tout ce que j'entreprends, de me rendre aussi heureux, de ta patience, et de ton amour comme au 1^{er} jour. La vie serait beaucoup moins belle sans toi. Je t'aime.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
A. Classification des crises d'épilepsies selon l'ILAE	3
B. Epilepsie focale du lobe temporal (ELT).....	5
C. Importance de la BHE dans l'épileptogénèse et la pharmacorésistance....	7
D. Apport de l'imagerie de perfusion dans la compréhension de la maladie .	15
E. Objectifs du travail.....	33
II. MATERIEL ET METHODE	33
A. Sujets	33
B. Protocole d'imagerie IRM.....	36
C. Analyse des données	37
D. Analyse statistique	43
III. RESULTATS	44
A. Description de la population	44
B. Analyse morphologique.....	45
C. Analyse des données perfusionnelles	47
IV. DISCUSSION	56
A. Morphologie et volumétrie	56
B. Perfusion	57
C. Limites et perspectives.....	61
V. CONCLUSION	63
VI. BIBLIOGRAPHIES	64

I. INTRODUCTION

L'épilepsie est une pathologie fréquente, qui touche entre 0,5-1% de la population générale (1,2).

L'épilepsie, du grec epilambanein (saisir, attaquer par surprise) se définit par la récurrence d'un symptôme qu'est la crise d'épilepsie :

- **Crise d'épilepsie** (3): présence transitoire de signes et/ou symptômes, dus à une activité neuronale excessive plus ou moins synchrone anormale dans le cerveau. Elle est constituée de trois phases :
 - Critique : durant laquelle se passe la décharge électrique et entraînant le syndrome épileptique.
 - Post-critique : la période suivant la crise, de quelques minutes à quelques heures.
 - Inter-critique : phase entre deux crises, période à partir de 24h après la dernière crise.

- **Epilepsie-maladie** : prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie et les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. L'épilepsie-maladie passe par 3 phases successives :
 - Un évènement initial
 - Une phase de latence : constitution de l'épileptogénèse
 - Et la phase de récurrence de crises spontanées correspondant à l'épilepsie chronique.

La définition de l'épilepsie était définie jusqu'à présent comme la survenue d'au moins deux crises d'épilepsie espacées de plus de 24h, mais a été élargie en 2014, et définie par l'une quelconque des manifestations suivantes (4) :

- survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures. (Définition couramment utilisée précédemment),
- survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) et probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées.
- diagnostic d'un syndrome épileptique.

La **pharmacorésistance** est définie par l'ILAE comme l'échec d'un schéma thérapeutique composé de deux traitements antiépileptiques (ou plus) bien tolérés, choisis et utilisés de manière appropriée (sous forme de monothérapie ou en association) pour obtenir un contrôle des crises. (5)

Le **contrôle des crises** étant défini comme l'absence de tout type de crise (aura inclus) pour une période de temps supérieure à 3 fois l'intervalle de temps le plus long entre deux crises avant le nouveau traitement (défini sur les 12 derniers mois), ou bien durant une période de 12 mois.

A. Classification des crises d'épilepsie selon l'ILAE

La Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE) a récemment réorganisé la classification des épilepsies selon 4 niveaux (6) (Figure 1)

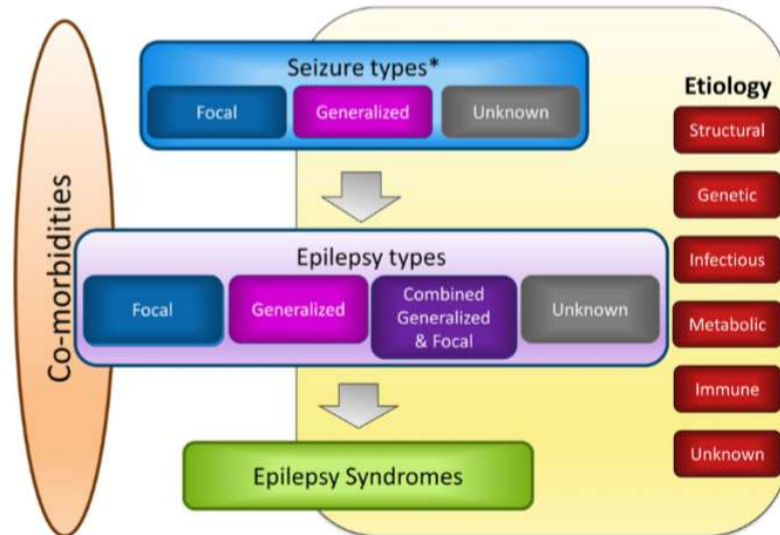


Figure 1 – Principes du raisonnement en 4 niveaux de l'ILAE 2017

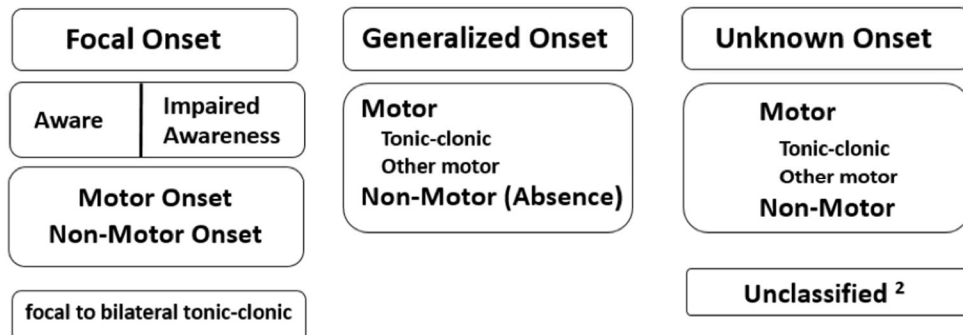
Niveau 1 : Type de crises (Figure 2)

Basé sur le point de départ de la crise, le niveau de conscience, et la présence de signes moteurs ou non moteurs lors de la crise.

- **Focale** : Crises restant localisées, ou impliquant une région plus large ou des réseaux limités à un seul hémisphère. La conscience peut y être normale (anciennement crise partielle simple), altérée (anciennement crise partielle complexe) ou de statut inconnu, et les symptômes associés peuvent être de type moteur, non moteur, ou aura.
- **Généralisée** : Crises impliquant rapidement des réseaux à distribution bilatérale. La conscience y est toujours altérée, et les signes associés peuvent être moteurs (tonico clonique) ou non moteurs (absence).

- **Inconnue** : Si le début de la crise est manqué, avec des symptômes associées moteurs ou non moteurs

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version ¹



¹ Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper & glossary of terms

² Due to inadequate information or inability to place in other categories

Figure 2 – Classification des crises d'épilepsie selon l'ILAE 2017

Niveau 2 : Type d'épilepsie

Défini selon le type de crises et les anomalies EEG focales ou généralisée

- **Focale.**
- **Généralisée.**
- **Généralisée et focale combinée** (exemple : syndrome de Lennox Gastaut, syndrome de Dravet) : association de crises focales et généralisées.
- **Inconnue** : quand le type de crises est mal déterminé.
- **Focale secondairement bilatérale** (remplace le terme de crise partielle secondairement généralisée).

Niveau 3 : Syndrome épileptique

Ensemble caractéristique de signes cliniques et de symptômes (débutant chez l'enfant et l'adolescent).

Niveau 4 : Étiologie (anciennement idiopathique, cryptogénique et symptomatique)

- **Inconnue** (anciennement idiopathique et cryptogénique)
- **Structurelle** : congénital (dysplasie corticale, tuber) ou acquis (AVC, traumatisme, infection)
- **Génétique**
- **Métabolique**
- **Auto immune**
- **Infectieuse**

La combinaison de plusieurs catégories est possible (exemple : Sclérose tubéreuse de Bourneville : génétique-structurelle / Syndrome de Leigh : génétique-métabolique).

Comorbidités : Toutes les épilepsies, à n'importe quel niveau du cadre diagnostique, peuvent avoir des comorbidités cognitives, psychologiques et comportementales associées, qui peuvent affecter la qualité de vie plus profondément que les crises elles-mêmes.

B. Épilepsie focale du lobe temporal (ELT)

L'épilepsie temporale est la forme la plus fréquente des épilepsies focales de l'adulte (66%)(7).

Celle-ci présente un taux de pharmacorésistance particulièrement élevé d'environ 20 à 30% (8) (contre 15 à 20% de pharmacorésistance toutes épilepsies confondues(7)), mais

il s'agit également de celle qui présente la meilleure réponse au traitement chirurgical curatif par ablation du foyer épileptique lorsque celle-ci est réalisable.

On distingue deux types d'ELT :

- Les épilepsies mésiales du lobe temporal (EMLT) dont les décharges naissent dans les régions limbiques du lobe temporal (hippocampes, gyrus para hippocampique, gyrus dentelé).
- Les épilepsies affectant les structures plus latérales du lobe temporal (structures néocorticales)

Les crises des EMLT affectent majoritairement l'hippocampe avec des manifestations psychomotrices de type rupture de contact, mouvements stéréotypés, mâchonnements, sensations bizarres, ne permettant que rarement de latéraliser le foyer épileptique.

Elles sont souvent associées à une étiologie structurelle (60% des cas), la sclérose hippocampique, caractérisée par une perte neuronale et une gliose au niveau du gyrus denté et des portions CA1 à CA3 de la corne d'Ammon.

Des crises convulsives fébriles dans l'enfance sont retrouvées dans 80% des cas(9), mais ne seraient pas à elles seules responsables de la sclérose hippocampique.

C. Importance de la barrière hémato-encéphalique dans l'épileptogénèse et la pharmacorésistance

De nombreuses recherches sur des biopsies du tissu épileptogène et sur des modèles animaux ont permis d'élaborer certaines hypothèses quant au déclenchement des crises d'épilepsie et aux mécanismes de pharmacorésistances.

Après un facteur déclenchant initial (un concept en « deux coups » a récemment été décrit, en faveur d'une association de plusieurs facteurs pro-épileptogène (10) plutôt que d'un seul) une cascade complexe d'évènements est entamée, s'affectant les uns les autres, et responsable d'un cercle vicieux (Figure 3).

L'inflammation, la neurogenèse, l'angiogenèse et la rupture de la barrière hémato encéphalique (BHE) semblent jouer un rôle clef dans l'initiation des crises, la chronicisation de la maladie, ainsi que dans la pharmacorésistance.

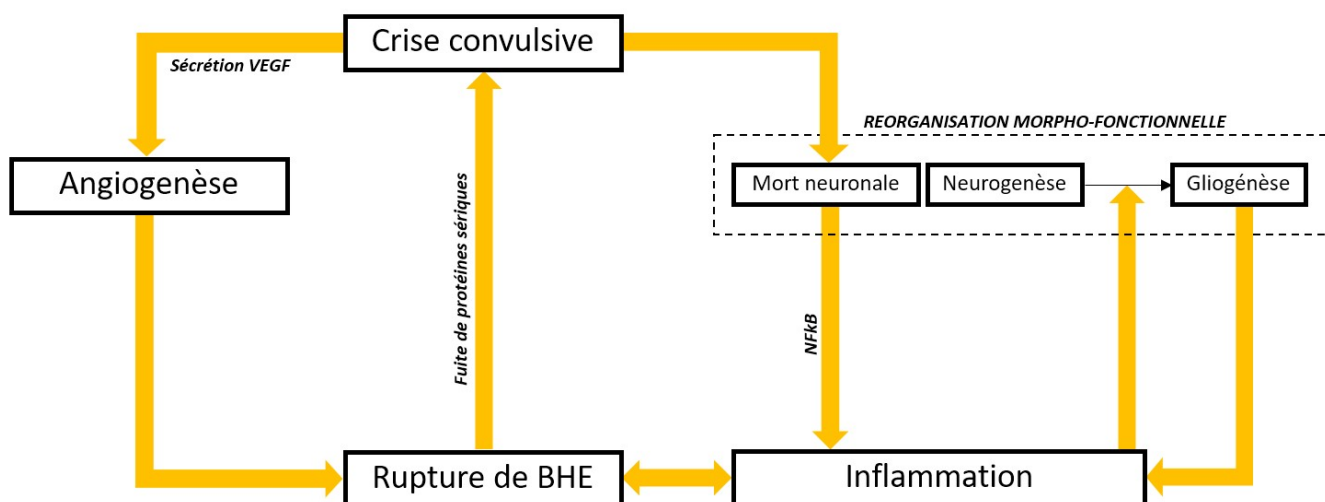


Figure 3 : Mécanismes impliqués dans l'épileptogénèse

1) *Remodelage morphologique et fonctionnel de l'hippocampe*

Trois principaux mécanismes interviennent dans le remodelage au niveau hippocampique :

- La **mort neuronale** : celle-ci va induire la surexpression gliale et neuronale d'un facteur de transcription (NFkB) responsable d'une sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires (notamment IL1 et TNFa) (11). Cette mort neuronale semble particulièrement affecter les interneurones, ceux-ci jouant un rôle de rétrocontrôle négatif sur l'excitabilité des cellules granulaires, contribuant ainsi à la mise en place de réseaux neuronaux hyperexcitables.
- La **neurogenèse pathologique** : La neurogenèse est accrue dans la couche sous granulaire (12) de l'hippocampe épileptique donnant naissance à de la glie radiaire. Celle-ci génère des cellules granulaires en excès (neurogenèse) qui migrent au-delà de la couche granulaire donnant l'aspect de dispersion granulaire du gyrus denté retrouvé dans les scléroses hippocampiques. De plus, cette glie radiaire est un précurseur commun aux cellules granulaires et aux astrocytes immatures, et l'environnement inflammatoire (11) semble jouer un rôle décisif dans la destinée astrocytaire immature (gliogénèse) de cette glie radiaire.
- La **gliogénèse** : On constate au niveau des zones affectées par la perte neuronale, une augmentation de la population d'astrocytes immatures et de microglies activées. Ces astrocytes immatures participent à l'hyperexcitabilité neuronale par diminution de leur pouvoir tampon en Glutamate. Des médiateurs pro-inflammatoires vont également être sécrétés par ces astrocytes immatures et microglies activés.

D'un point de vue de l'imagerie (Figure 4), on retrouve dans la littérature les signes radiologiques de sclérose hippocampiques :

- L'**atrophie hippocampique** en lien avec la mort neuronale
- L'**hypersignal FLAIR et T2** en rapport avec la gliogénèse
- La **perte des digitations hippocampiques**.

2) *Inflammation*

En plus des sécrétions de médiateurs pro-inflammatoires précédemment décrites lors du remodelage morphologique et fonctionnel, de multiples voies inflammatoires vont être activées et aboutir à la perméabilisation de la BHE:

- La fuite d'Albumine secondaire à la rupture de BHE, va venir activer les astrocytes, qui vont sécréter des cytokines (13) altérant ainsi les jonctions serrées de la BHE,
- Une surexpression de molécules d'adhésion (ICAM1, VCAM1, E-sélectine, P-sélectine) sur les cellules endothéliales est responsable d'une extravasation accrue de leucocytes (14), venant activer la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires par la microglie, altérant également la perméabilité de la BHE.
- Lors de crises convulsives post traumatisme crânien ou post AVC ischémique, les astrocytes et microglies touchés vont relarguer des interleukines dans le sang et le cerveau responsables de crises d'épilepsie.

3) *Dysfonction de la BHE (Figure 5)*

La BHE joue un rôle important dans l'homéostasie des neurones et dans leurs protections contre des substances potentiellement nocives localisées dans le sang grâce à trois principales fonctions (15) :

- Barrière physique : Les cellules endothéliales sont étroitement connectées entre elles par des jonctions serrées.
- Barrière métabolique : La présence d'enzyme métabolique a sa surface métabolisant les molécules endogènes et les médicaments.
- Transporteurs membranaires : jouant un rôle dans le transport du glucose, d'acides aminés, d'hormones, et des médicaments.

Une relation bidirectionnelle entre rupture de BHE et crises convulsives a été mise en évidence par différentes études :

- Une augmentation de la perméabilité par chimiothérapie osmotique entraîne des crises convulsives (16)
- Et vice versa des crises induites par électrochoc ou pilocarpine entraînent une augmentation de la perméabilité (17)

Le concept actuel est que l'augmentation de la perméabilité induit la crise convulsive par extravasation de protéine et de cellules immunes, puis une fois celle-ci induite, la BHE joue un rôle dans l'entretien de l'épilepsie à long terme (« la crise appelle la crise »).

La rupture de BHE est responsable d'une **fuite de protéines sérique** (Albumine, IgG), d'acides aminés (Glutamate) et d'ions (potassium) perturbant l'homéostasie extracellulaire (18,19)

L'albumine va diminuer le pouvoir tampon des astrocytes sur le potassium et le glutamate (via une fixation de l'albumine sur les récepteurs TGF- β (20,21)), augmentant leurs concentrations extracellulaires, induisant ainsi une hyperexcitabilité neuronale (22,23) . Cette fuite semble persister, à moindre degré, durant la phase latente puis chronique (24).

Une corrélation est observée entre d'une part le degré d'ouverture de la BHE et d'autre part, la fréquence (24) et la sévérité de la crise (25).

D'un point de vue de l'imagerie (Figure 4), on retrouve dans la littérature une **hypoperfusion inter-critique** au niveau du foyer épileptique, en lien avec l'œdème vasogénique secondaire à la fuite protéique(26)

On s'attend également à retrouver une **prise de contraste** liée à la rupture de BHE, et une **augmentation des paramètres de perméabilité** K₂ (perfusion DSC) et K_{trans} (perfusion DCE). Ces phénomènes seront probablement **plus marqués chez les patients pharmacorésistants** du fait de la **corrélation entre degrés d'ouverture de la BHE et fréquence des crises** (24) (le groupe pharmacorésistant ayant par définition une fréquence des crises plus élevée que le groupe pharmacosensible).

4) Angiogenèse pathologique

On constate une augmentation du VEGF (secrété par les neurones et astrocytes) ainsi que de son récepteur R-VEGF sur les cellules endothéliales, au niveau du foyer épileptique.

Cette **sécrétion de VEGF** est initialement induite par l'hypoxie liée à la crise convulsive, mais également par des signaux intracellulaires (stress métabolique) ainsi que par l'inflammation (via la sécrétion de cytokines). Elle va avoir plusieurs conséquences :

- une action anti-apoptotique de **neuroprotection** (27), ainsi que l'adaptation du flux sanguin à la demande métabolique.
- L'**angiogenèse**, dans un but d'adaptation progressive aux crises récurrentes (26)
- Et la **rupture de la BHE** par activation de métalloprotéinases (MMP9) au niveau des jonctions serrées (28,29)

Cette angiogenèse n'est pas corrélée à la présence d'une sclérose hippocampique, mais plutôt aux structures impliquées dans la propagation des crises.

D'un point de vue de l'imagerie (Figure 4), on s'attend à retrouver une **augmentation du volume et du flux sanguin cérébral** sur les différentes modalités de perfusion.

On s'attend également à ce que cette **augmentation soit plus importante chez les patients pharmacorésistants** du fait d'une **corrélation établie entre densité vasculaire et fréquences des crises** (26).

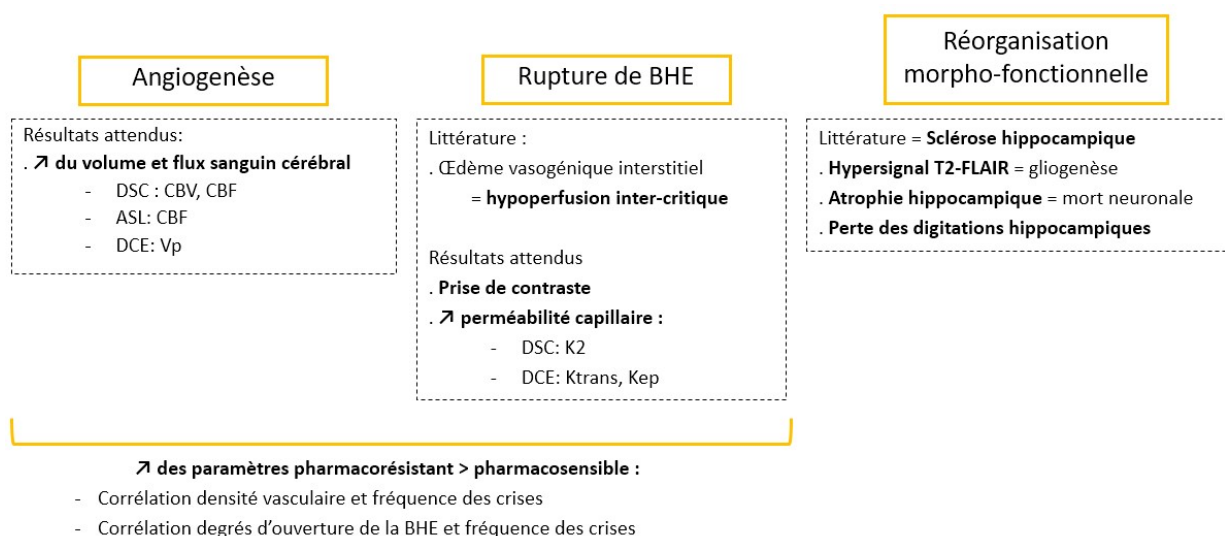


Figure 4 : Corrélation entre mécanismes d'épileptogenèse et imagerie IRM

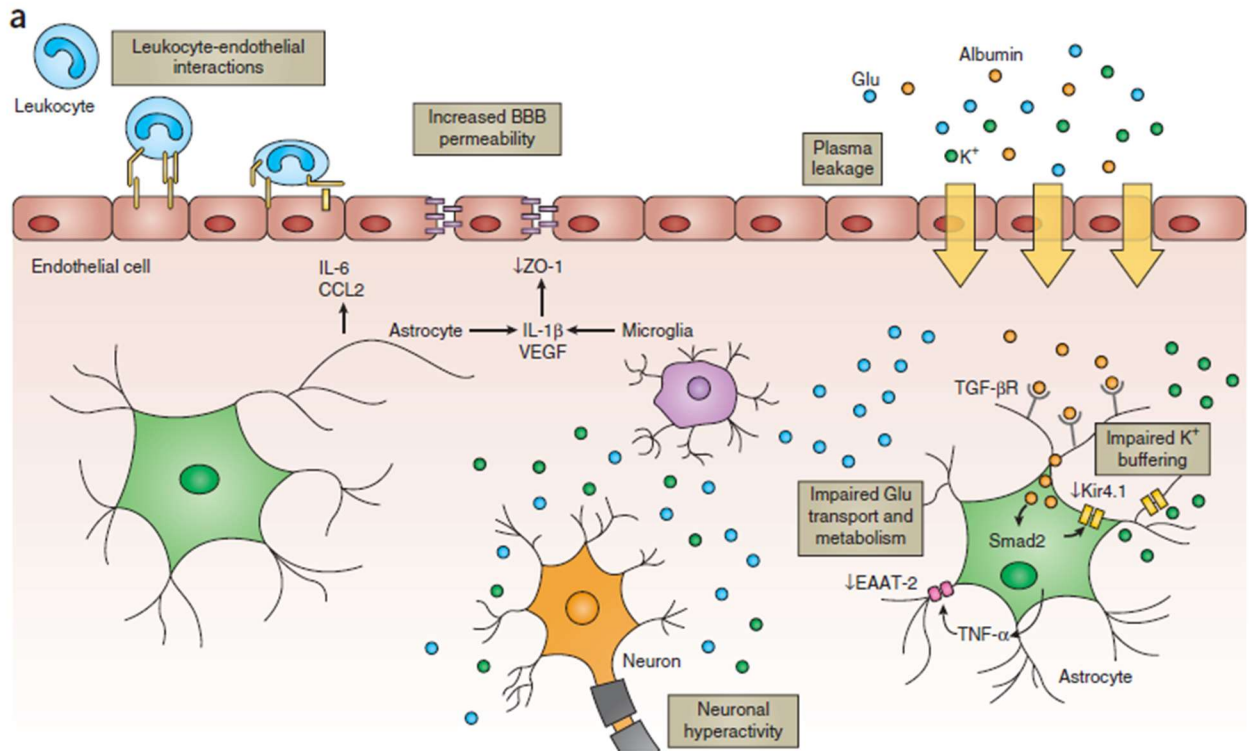


Figure 5 (18) : Les différents mécanismes intervenant dans la rupture de BHE: 1) la rupture de la BHE responsable d'une fuite de K⁺, Glutamate et protéines sériques (Albumine), La fixation de cette albumine sur les astrocytes diminuant leur pouvoir tampon en K⁺ et Glutamate et donc responsable d'une hyperexcitabilité neuronale. 2) Les voies inflammatoires activées : sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires par les astrocytes activés par la fixation d'Albumine. La surexpression de molécule d'adhésion sur la BHE interagissant avec les leucocytes circulant et perméabilisant ainsi la BHE. 3) La sécrétion de VEGF par les astrocytes et la microglie perméabilisant également la BHE

5) Mécanismes impliqués dans la pharmacorésistance

Parmi les mécanismes de pharmacorésistance, trois mécanismes impliquent la BHE (Figure 6)

La fuite de protéines sériques

Lors de la rupture de BHE, la fuite de protéines sériques (notamment de l'Albumine) va entraîner une diminution de la fraction libre d'antiépileptiques (30) par fixation avec ceux-ci, notamment ceux ayant une affinité pour l'Albumine comme les Phénytoïnes.

Les antiépileptiques ayant une moindre affinité à l'Albumine semblent moins impactés par cette fuite.

Les transporteurs membranaires de médicaments

De multiples transporteurs membranaires d'influx et d'efflux sont localisés au niveau de la paroi des vaisseaux, où leurs expressions sont modifiées dans les ELT pharmacorésistantes, jouant ainsi un rôle sur la distribution des antiépileptiques.

- Une surexpression de transporteur d'efflux (P-gp, BCRP, MRP) (31) est responsable d'une diminution de la concentration en antiépileptique atteignant sa cible.
- Une diminution de transporteurs membranaires d'influx (MCT1) est responsable d'une diminution du transport des antiépileptiques du plasma vers le tissu cérébral. L'efficacité des régimes cétogènes dans les ELT pharmacorésistantes est connue (32), celui-ci entraîne une augmentation du transporteur MCT1 impliquée dans le transport des corps cétoniques (33) jouant probablement également un rôle dans le transport des médicaments antiépileptiques.

Les enzymes métaboliques de surface

On constate une surexpression d'enzyme de surface (CYP450) chez les patients pharmacorésistants, métabolisant les antiépileptiques avant que ceux-ci n'atteignent leur cible cérébrale, diminuant ainsi leurs efficacités (15).

Cette surexpression d'enzymes métaboliques semble fonctionner en synergie avec la surexpression de transporteurs membranaires de médicaments (notamment les transporteurs MDR1).(15)

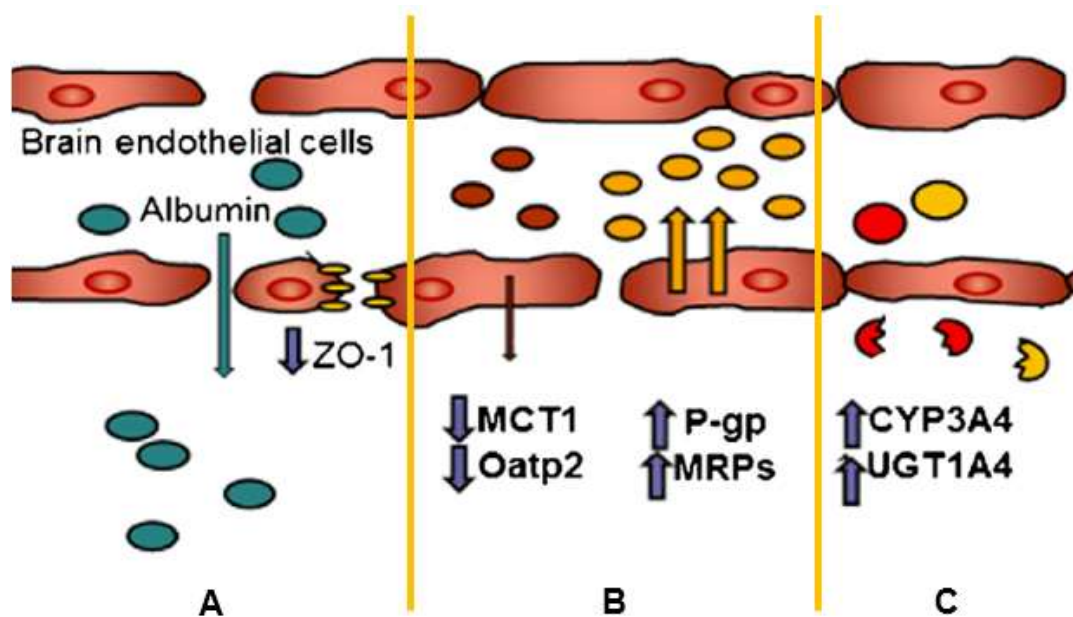


Figure 6 (34) Les différents mécanismes de pharmacorésistance : A) Fuite de protéine sérique se liant à la fraction libre d'antiépileptique ayant traversé la BHE. B) Modifications de l'expression de transporteurs membranaires de médicaments : augmentation des transporteurs d'efflux (MRP, P-gp), diminution des transporteurs d'influx (MCT1) ; C) Surexpression d'enzyme métabolique (Cytochrome P450 dont CYP3A4)

D. Apport de l'imagerie de perfusion dans la compréhension de la maladie

Les substrats physiopathologiques de l'épileptogénèse étant identifiés et la contribution des modifications de l'hémodynamique cérébrale apparaissant clairement comme responsable de la maladie, l'imagerie de perfusion en IRM apparaît être un outil applicable à la compréhension de la maladie.

Nous verrons dans un premier temps l'imagerie morphologique puis nous intéresserons aux données de la littérature concernant l'exploration en imagerie de perfusion IRM de l'épilepsie.

1) IRM Morphologique

Les séquences morphologiques en IRM ont un intérêt dans 60% des cas d'ELT où elles permettent d'observer des signes de sclérose hippocampique, latéralisant ainsi le foyer épileptique, en vue de proposer un traitement chirurgical si l'épilepsie est pharmacorésistante.

Les signes de sclérose hippocampique (Figure 7) peuvent être unis ou bilatéraux :

- Anomalie de signal hippocampique (hypersignal T2 et FLAIR) témoignant d'une gliose anormale.(35)
- Atrophie hippocampique
- Perte des digitations hippocampiques (36)

D'autres signes inconstants et moins sensibles peuvent être observés :

- Élargissement de la corne temporale
- Atrophie du corps mamillaire et des piliers du fornix (37)
- Atrophie gyrus parahippocampique
- Dédifférenciation substance gris-blanche du gyrus parahippocampique (38)

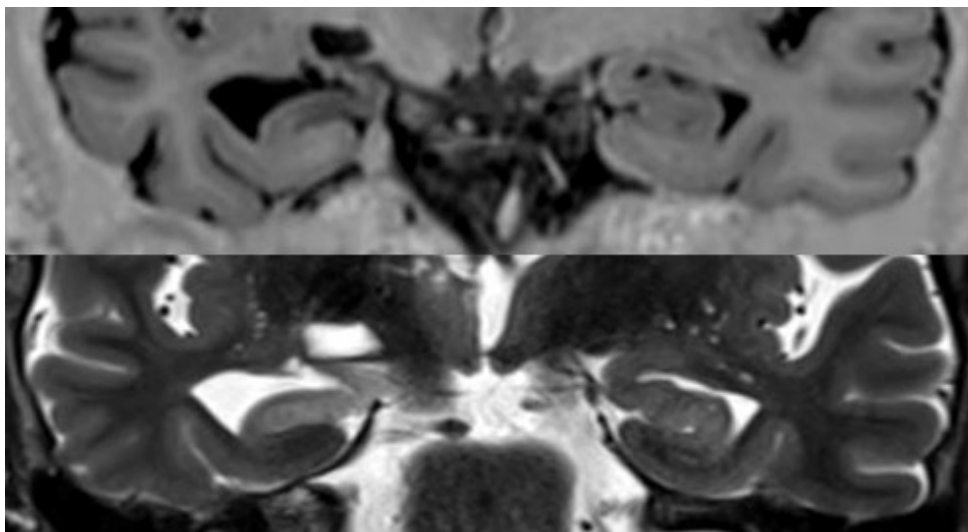


Figure 7 : Sclérose hippocampique droite, en T1 IR (image supérieure) et T2 TSE (image inférieure) : Atrophie hippocampique, hyposignal T1 et hypersignal T2 hippocampique, perte des digitations hippocampiques, et dilatation de la corne ventriculaire temporale droite.

2) *Imagerie de Perfusion*

L'émergence de l'imagerie de perfusion a permis de ne plus délaisser les 40% d'épilepsie pour lesquels l'IRM morphologique était normale. Elle permet de mesurer les paramètres microcirculatoires du tissu cérébrale pour en détecter les anomalies dans le cadre pathologique.

Les premières études perfusionnelles concernant l'épilepsie ont été réalisées en imagerie nucléaire (TEP-TDM au 18FDG et SPECT). Les données de perfusion IRM ne sont apparues que plus récemment dont les principaux avantages sont une meilleure résolution spatiale, l'absence d'irradiation, et pour l'ASL, l'absence d'injection d'agent de contraste.

Trois méthodes de perfusion IRM ont été utilisées dans cette étude :

- La perfusion DSC et la perfusion DCE, mettant en jeu un agent de contraste exogène
- L'ASL utilisant le marquage artériel des molécules d'eau comme agent de contraste endogène.

a) Imagerie nucléaire

Tomographie par Émission de Positrons (TEP) :

Technique qui utilise une substance chimique labélisée avec un isotope émetteur de positrons, injectée par voie intraveineuse, qui va se lier à sa cible intracérébrale. La caméra TEP permettant de recueillir l'activité émise et de la traduire en imagerie tomographique.

La substance la plus utilisée est le [18F] Fluoro-Deoxy-Glucose (18FDG) qui mesure le métabolisme glucidique donnant accès au métabolisme neuronal et donc

indirectement au débit sanguin cérébral étant donné que les neurones ne stockent pas le glucose et que celui-ci est apporté par le système sanguin en fonction de son débit (couplage neuro vasculaire).

L'examen est réalisé à jeun afin de minimiser la compétition avec le glucose et d'assurer une bonne captation du 18FDG par les neurones.

La phase de captation dure entre 30 et 50 minutes après l'injection du traceur, et se déroule dans une salle sombre et silencieuse pour ne pas entraîner une fixation sans lien avec la pathologie étudiée, suivi d'un examen statique, et permet donc l'obtention d'une imagerie inter-critique dans le cadre de l'épilepsie.

Son utilité repose essentiellement sur la capacité à latéraliser le foyer épileptique qui apparaîtra en hypométabolisme, dans le cadre du bilan préchirurgical d'une épilepsie pharmacorésistante dont l'IRM morphologique bien réalisée est normale.

Tomographie par Emission Mono Photonique (TEMP ou SPECT)

Méthode tomographique assez analogue au 18FDG TEP-TDM à la différence que les isotopes utilisés sont émetteurs de photons simples et non de positrons. Elle permet l'étude du débit sanguin cérébral régional (rDSC) qui est corrélé à l'activité neuronale.

Les traceurs les plus utilisés en épilepsie sont l'HMPTAO (héxa méthyl propylène amine oxyme) et l'ECD (ethyl cysteinate dimère), marqués au 99-technetium (99mTc-HMPAO et 99mTc-ECD). Le 99-technetium présente deux avantages : sa fixation au 1^{er} passage (30 secondes après l'injection) et sa demi-vie plus longue que le 18-FDG (environ 6 heures).

Ces caractéristiques permettent donc, en cas d'injection précoce au moment d'une crise, l'obtention d'une imagerie critique (hyperperfusion) et inter-critique (hypoperfusion).

L'étude de l'hypoperfusion inter-critique seule n'a d'intérêt que dans la latéralisation hémisphérique, mais ne permet pas de localiser précisément le foyer épileptique. C'est l'étude de l'hyperperfusion critique et la soustraction de l'imagerie critique et inter-critique (SISCOM) qui nous donnera l'information la plus précise concernant la localisation du foyer épileptique.

En termes d'irradiation la dose totale n'excède pas 5 mSv en général, ce qui est comparable à la réalisation d'une TEP TDM (39).

b) ASL

C'est une imagerie de perfusion non invasive, non ionisante, et sans injection de produit de contraste exogène dont le principe repose sur le marquage de protons du sang circulant utilisés comme traceur endogène (Figure 8).

Ce marquage est réalisé en amont du volume d'intérêt, au niveau des vaisseaux du cou, par une impulsion de radiofréquence (RF) responsable d'une modification temporaire de la magnétisation des protons (inversion à 180°).

On distingue 3 techniques de marquage ASL différentes :

- ASL continu (cASL) : marquage continu au niveau des vaisseaux du cou, permet d'obtenir un bon rapport signal sur bruit (RSB), mais au dépend d'un dépôt d'énergie dans les tissus (DAS) élevé et d'un effet de transfert d'aimantation (artefact en périphérie de la zone de marquage, et donc proche de la zone d'intérêt) potentiellement source d'erreur de mesure.

- ASL pulsé (pASL) : Brève impulsion de RF unique, limitant le DAS et les effets de transfert d'aimantation, mais plus sensible au temps d'inversion TI (dépendant de l'âge, sexe, poids, sténoses vasculaires).
- ASL pseudo continu (pcCASL) : Trains d'impulsion de RF très courte combinant les avantages des deux techniques précédentes en minimisant les effets de transfert de magnétisation et de sensibilité aux délais de transit, tout en conservant un bon RSB par l'application d'un marquage plus long

Après un délai (appelé temps d'inversion (TI)) laissant le temps aux protons artériels marqués d'arriver dans le parenchyme cérébral, une acquisition du volume d'intérêt cérébral est effectuée à l'aide d'une séquence rapide de type EPI (2D) ou GRASE (3D) (images « marquées »).

Une acquisition du même volume d'intérêt est ensuite réalisée sans marquage artériel et servira d'image « contrôle ».

La soustraction des images « marquées » et « contrôles » permet d'obtenir une cartographie de perfusion du parenchyme cérébral avec un faible RSB. Il est donc nécessaire d'acquérir plusieurs 10ème de coupes « images marquées – image contrôle », que l'on moyennera, pour obtenir un RSB satisfaisant.

Un post traitement est nécessaire pour améliorer ces cartographies, associant correction de mouvements, recalage sur l'imagerie morphologique, et correction des effets de volume partiel.

On termine par une acquisition avec un TR très long permettant d'avoir une magnétisation à l'équilibre indispensable pour la quantification du CBF (exprimé en ml/100g de tissu par min) selon la formule de Luh (40)).

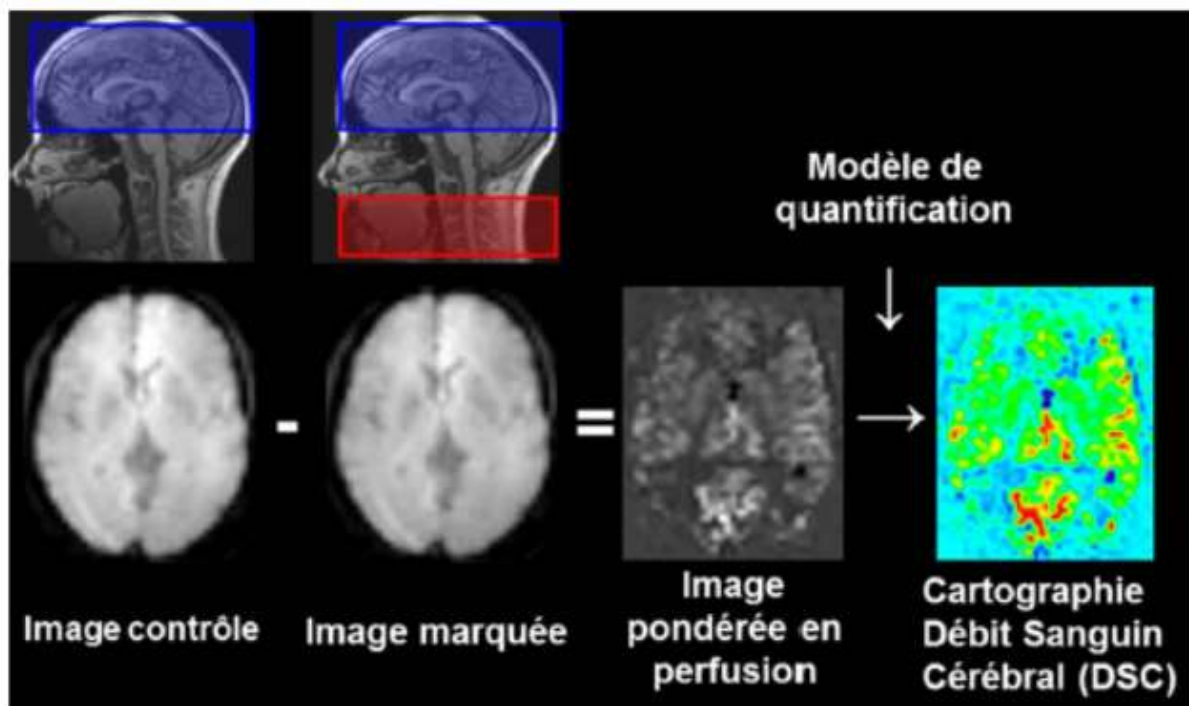
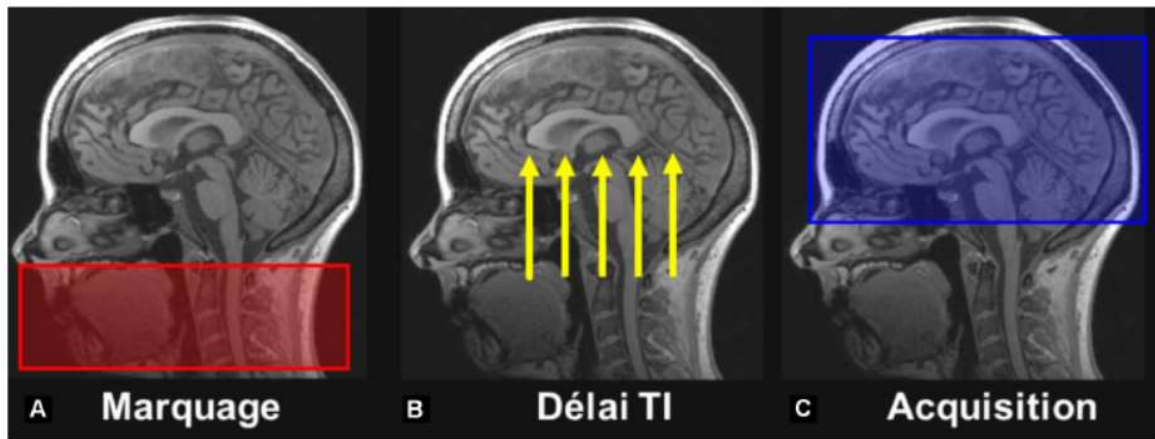


Figure 8 (41) : Principes de l'imagerie ASL

Application clinique dans l'épilepsie :

Diverses études ont montré une asymétrie de CBF au niveau du lobe temporal d'ELT en période inter-critique avec une hypoperfusion méso-temporale du côté pathologique (42), celle-ci serait liée à l'œdème vasogénique (26) secondaire à la fuite de protéine sérique lors de la dysfonction de la BHE, apportant un élément supplémentaire sur la localisation du foyer épileptique dans le cadre du bilan pré chirurgical.

c) DSC

Le principe de la perfusion DSC repose sur la technique de perfusion de 1^{er} passage qui consiste en :

- L'injection intravasculaire d'un agent de contraste paramagnétique, le gadolinium, qui va entraîner un gradient de champs magnétiques entre les espaces intravasculaire et extravasculaire, responsable d'une altération du champ magnétique des tissus environnants aux capillaires et donc une diminution du temps de relaxation T_2^* . Cette dernière va dépendre de la concentration de l'agent de contraste, du nombre de vaisseaux par unité de volume et de leurs diamètres.
- L'acquisition d'une série dynamique à l'aide d'une séquence EPI T_2^* répétée qui conduit à une courbe de signal en fonction du temps $S(t)$ où l'on observe une diminution du signal lors du premier passage, puis un retour à la valeur initiale.

L'établissement de la courbe de concentration en agent de contraste dans le tissu $C_T(t)$ est déterminé en supposant une relation linéaire entre $C_T(t)$ et la différence de vitesse de relativité transverse $\Delta R_2^*(t)$ calculé à partir de l'intensité du signal avant injection $S_0(t)$ et pendant l'injection $S(t)$

$$C_T(t) = \Delta R_2^*(t) = -\frac{1}{T_e} \ln \left(\frac{S(t)}{S_0(t)} \right)$$

Où : T_e , le temps d'écho de la séquence dynamique (en ms) et la vitesse de relaxation transverse (en s^{-1}) $R_2^* = 1/T_2^*$.

Le post-traitement de la courbe de concentration va reposer sur une modélisation par fonction « gamma variée » pour s'affranchir des effets T1 (notamment en cas de rupture de BHE) pouvant sous-estimer le rCBV (43) (Volume Sanguin Cérébral relatif) (Figure 9), ainsi que des effets de recirculation, et permettre ainsi d'extraire les **paramètres semi-quantitatifs** suivants :

- **T0** : Temps d'arrivée du produit dans la coupe après injection
- **TTP** (Time to Peak) exprimé en secondes : Le temps d'arrivée au pic (maximum de la variation de signal)
- **MTT** (Temps de transit moyen) exprimé en seconde : correspondant à l'intervalle de temps moyen nécessaire au bolus de produit de contraste pour traverser le réseau capillaire (largeur à mi-hauteur de la courbe)
- **rCBV** (Volume Sanguin Cérébral relatif) exprimé en ml/100g de tissu: volume de sang contenu dans les capillaires par unité de volume tissulaire, déterminé par l'aire sous la courbe de décroissance du signal.
- **rCBF** (Débit Sanguin Cérébral relatif) exprimé en ml/100g : flux capillaire instantané dans le tissu, donné par la relation **$rCBF=rCBV/MTT$** .
- **K2** : L'agent de contraste peut franchir la barrière hémato-encéphalique en particulier lorsque des phénomènes pathologiques peuvent influencer sur son intégrité. Dans ce cadre, il est nécessaire de corriger le rCBV par une constante K2 prenant en compte l'effet de fuite que l'on peut cartographier (K2 maps) et étant approché comme une perméabilité.

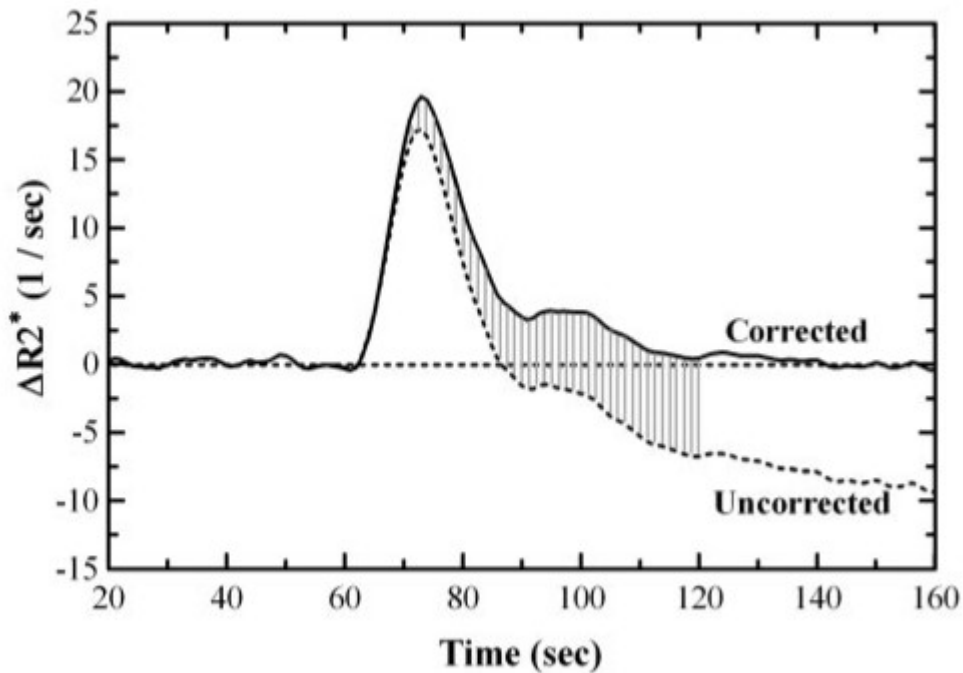
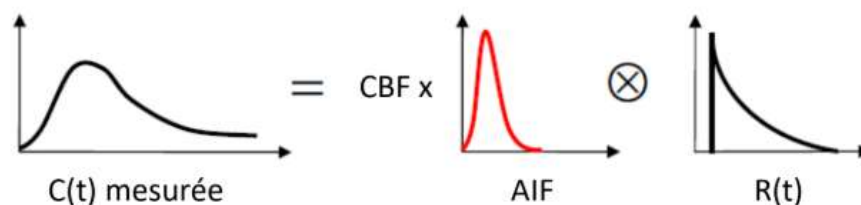


Figure 9 (43): Courbe de transit de l'agent de contraste exprimée en $\Delta R2^*(\text{sec}^{-1})$ en fonction du temps : rCBV corrigé et non corrigé (sous-estimation de l'aire sous la courbe par l'effet T1)

Pour obtenir une **quantification absolue** du CBV et CBF il faut réaliser une déconvolution par la fonction d'entrée artérielle dans le but de s'affranchir des conditions expérimentales (la notion de bolus reposant sur le fait que le traceur est injecté sous forme d'un pic de Dirac, bolus parfait, or dans la réalité, son injection dure au mieux 2 à 3 secondes et induit un effet de dispersion). Cet AIF permet de connaître la concentration en traceur au sein d'une artère afférente et témoigne ainsi des conditions d'injection (Figure 9).



$$C_T(t) = CBF \cdot (C_a(t) \otimes R(t))$$

Figure 9 : Déconvolution de la courbe de concentration par la fonction d'entrée artérielle

Cette déconvolution nous permet d'obtenir une fonction résidu $R(t)$ correspondant à la fraction d'agent de contraste présente dans le voxel et à partir de laquelle on détermine les paramètres absolus suivant (Figure 11) :

- **Tmax** : temps d'arrivée au pic de la fonction résidu
- **MTT** : (Temps de transit moyen) exprimé en seconde : correspondant à l'intervalle de temps moyen nécessaire au bolus de produit de contraste pour traverser le réseau capillaire (largeur à mi-hauteur de la courbe).
- **TTP (Time to Peak)** : Temps nécessaire à l'agent de contraste pour atteindre son pic (concentration maximale) dans le volume tissulaire perfusé
- **CBV (volume sanguin cérébral)** : représenté par l'aire sous la courbe
- **CBF (flux sanguin cérébral)** : déduit par rapport aux paramètres précédents selon la formule : $CBF = CBV/MTT$

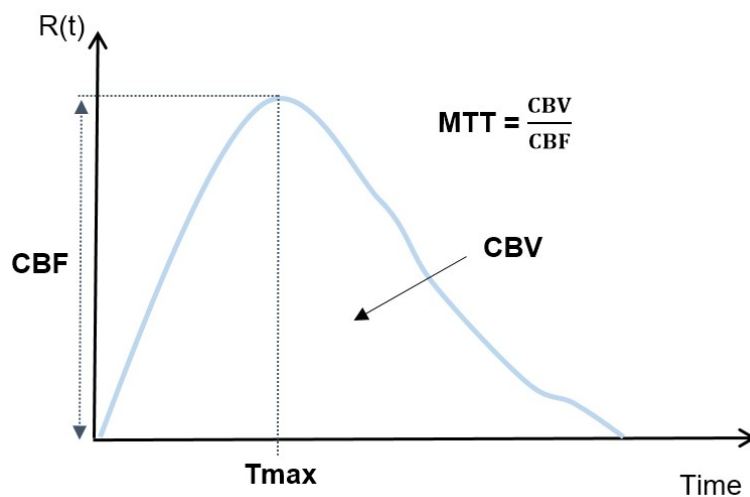


Figure 11 : Paramètres quantitatifs extraits de la fonction résidu.

Application dans l'épilepsie

Diverses études ont également montré des anomalies perfusionnelles en perfusion DSC au niveau du foyer épileptique temporo-mésial, aux différentes phases de la crise convulsive, en rapport avec les modifications hémodynamiques liées à l'activité épileptique.

- **Phase critique** : Hyperperfusion tempore-mésiale (44) qui serait liée à une augmentation du débit sanguin pour répondre à la demande métabolique (couplage neurovasculaire).
- **Phase post-critique**: Switch perfusionnel lors de la phase post-critique précoce (45), avec une hypoperfusion tempore-mésiale et une hyperperfusion parahippocampique pouvant refléter un épuisement plus précoce de l'hypermétabolisme au niveau tempore-mésial, ou un vol du flux sanguin parahippocampique qui jouerait un rôle inhibiteur sur l'hippocampe de façon à restaurer l'état neuronal de celui-ci.
- **Phase inter-critique** : hypoperfusion (46) liée à l'œdème vasogénique du foyer épileptique en rapport avec l'accumulation de protéines sérique dans le milieu interstitiel majorant la pression oncotique..

d) DCE

L'imagerie dynamique en rehaussement de contraste (DCE) est basée sur le principe que l'agent de contraste peut franchir la paroi vasculaire, et s'accumuler dans l'espace extravasculaire. À l'étage encéphalique, ceci n'est vrai qu'en cas de processus pathologique altérant la perméabilité de la BHE (ce que l'on suppose ici).

Le changement de contraste T1 au cours du temps induit par le gadolinium permet d'obtenir une courbe de variation de signal en fonction du temps S(t) qu'il va falloir convertir en courbe de concentration en fonction du temps C(t)

L'effet de l'agent de contraste sur le temps de relaxation T1 est exprimé par la formule suivante :

$$\Delta R_1 = \frac{1}{T_1(t)} - \frac{1}{T_{1(0)}} = r_1 C_T(t)$$

ΔR_1 : Différence de la relaxativité longitudinale du tissu

$T_1(t)$: Temps de relaxation longitudinale du tissu lors de passage du bolus

$T_{1(0)}$: Temps de relaxation T1 des tissus pré-injection.

r_1 : Relaxativité longitudinale du gadolinium

Le temps de relaxation longitudinale T1(0) de chaque voxel est donc nécessaire pour transformer le signal S(t) en concentration C(t). Il est possible de l'estimer avec précision en utilisant plusieurs séquences en T1 EG avec variation de l'angle de bascule.

Les **paramètres semi-quantitatifs** suivants sont déduits de la courbe de concentration C(t) (Figure 12)

- **Wash in** (pente initiale de prise de contraste) : C'est le reflet du débit de perfusion tissulaire (F) qui conditionne l'arrivée de contraste dans le tissu et le remplissage du réseau capillaire.
- **Peak** (Pic de rehaussement) : représente la concentration maximale de l'agent de contraste atteinte au cours de l'acquisition. C'est le reflet du volume sanguin tissulaire (V_p)
- **TME** (Temps de rehaussement maximum) = **Time To Peak** : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale en agent de contraste
- **AUC** (Aire sous la courbe) : représente la quantité d'agents de contraste sur toute la durée de l'acquisition, témoigne du volume sanguin.

Ensuite les échanges de produit de contraste se font plus ou moins de part et d'autre de la paroi vasculaire selon l'état des capillaires et les gradients de concentration entre l'espace vasculaire et interstitiel, ce qui traduit le **phénomène de perméabilité**.

- **Wash out** (pente de lavage de l'agent de contraste) : témoigne de l'élimination ou du lavage de l'agent de contraste. C'est le reflet de la perméabilité.
- Enfin, la distribution et l'accumulation du produit de contraste dans l'espace interstitiel sont responsables d'une prise de contraste tardive : la **hauteur de la partie finale** de la courbe est un reflet du volume interstitiel.

Pour étudier ces deux derniers paramètres, il faut une durée d'acquisition suffisante (au moins 5 minutes).

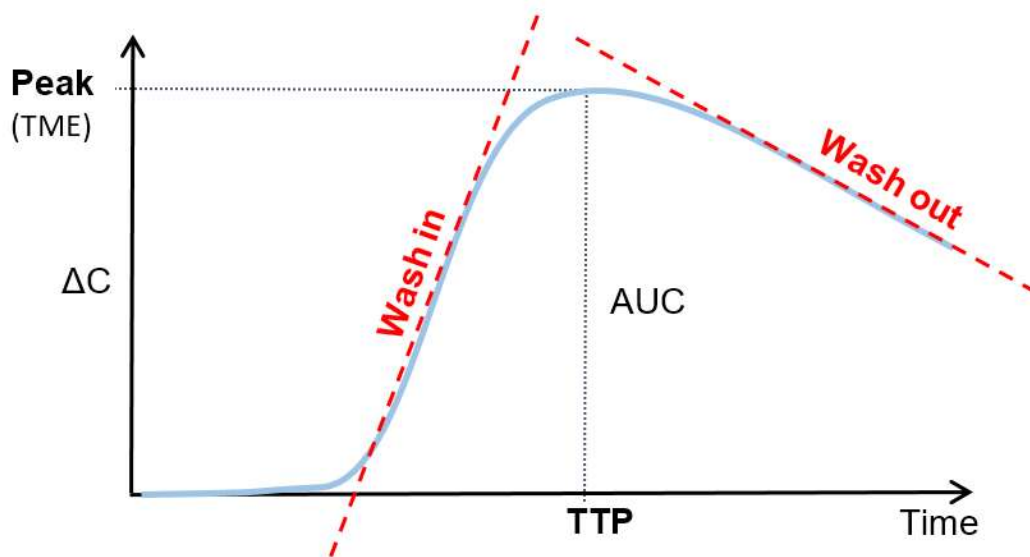


Figure 12 : Paramètres semi-quantitatifs d'une courbe de concentration en perfusion DCE

Les **paramètres quantitatifs** sont ensuite obtenus par l'application d'un modèle pharmacocinétique : le modèle de **Toft étendu** étant le plus utilisée (le modèle de Toft initial négligeant le compartiment plasmatique à l'étage encéphalique)

Il s'agit d'un modèle à 2 compartiments (Figure 13), qui considère l'existence d'un échange de l'agent de contraste entre le plasma et le milieu interstitiel à travers une membrane semi-perméable suivant un gradient de concentration.

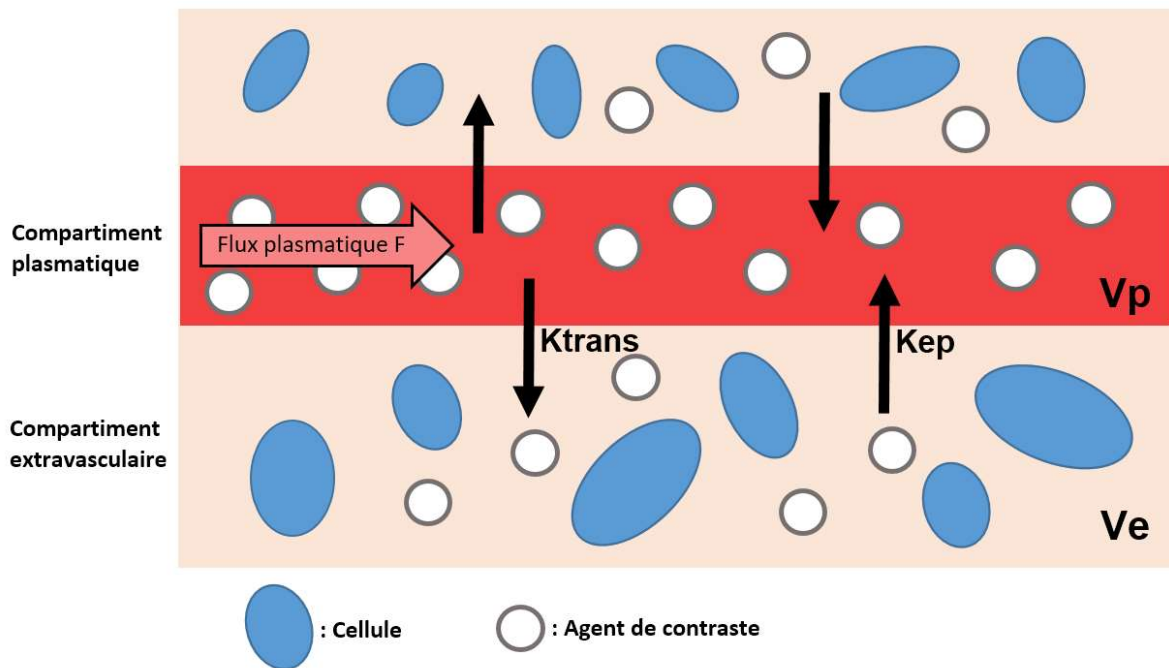


Figure 13 : Modélisation d'un système à deux compartiments selon Tofts et al

Les logiciels de modélisation mathématique permettent de distinguer la contribution du signal issue du secteur plasmatique et celle issue du secteur interstitiel, en normalisant le rehaussement tissulaire par rapport à la cinétique de rehaussement de l'artère alimentant le territoire étudiée (AIF) qui permet de s'affranchir des variables liées à l'injection.

$$C_T(t) = C_a(t) \otimes R(t) = V_p C_p(t) + V_e C_e(t)$$

Les paramètres **quantitatifs** obtenus sont (Figure 14) :

- **Ktrans** : taux de transfert de l'agent de contraste du plasma vers l'espace extravasculaire extracellulaire, reflet de la perméabilité capillaire. Sa signification dépend de la balance entre perméabilité capillaire et flux sanguin (cf ci-dessous).

- **Kep** : taux de transfert retour de l'agent de contraste de l'espace extravasculaire extracellulaire vers le plasma. $Kep = Ktrans / Ve$. Toujours supérieur au $Ktrans$ d'un facteur 2 à 5
- **Ve** : fraction volumique de l'espace extravasculaire extracellulaire. Toujours compris entre 0 et 1
- **Vp** : fraction volumique de l'espace plasmatique. Toujours compris entre 0 et 1 avec comme condition $Ve + Vp = 1$

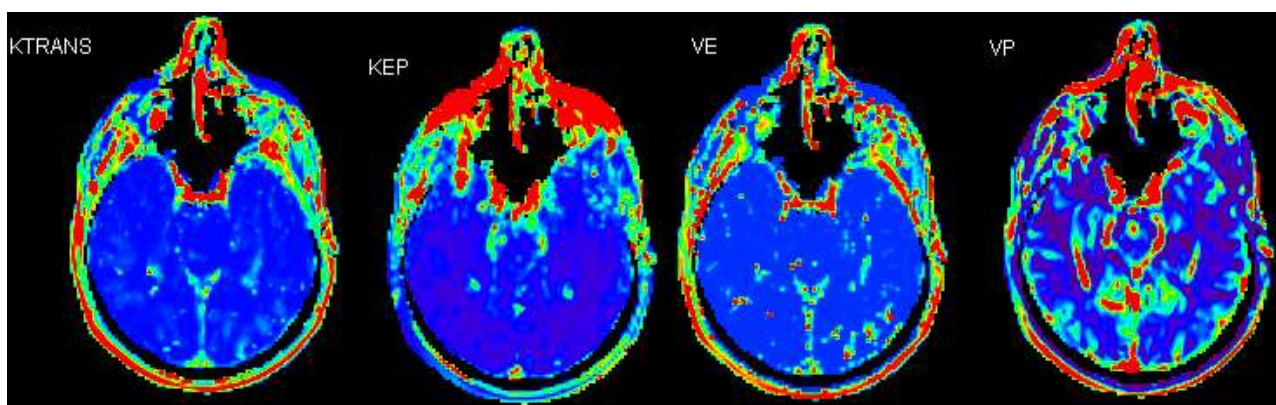


Figure 14 : Cartographies des paramètres quantitatifs

Paramètres	Notation	Modèle d'analyse	Unité
Perfusion . Pente initiale de rehaussement tissulaire . Temps d'obtention du pic . Débit de perfusion tissulaire	Wash-in TTP F	Analyse de la courbe de rehaussement Analyse de la courbe de rehaussement Analyse compartimentale	Temps ⁻¹ Temps ⁻¹ Volume/temps/volume
Volume sanguin . Hauteur du pic . Aire sous la courbe . Fraction volumique plasmatique	Peak AUC Vp	Analyse de la courbe de rehaussement Analyse de la courbe de rehaussement Analyse compartimentale	Unité arbitraire Unité arbitraire x temps %
Perméabilité . Pente de décroissance de la courbe . Constante de transfert . Constante volumique de transfert ou perméabilité surfacique	Wash out Kep Ktrans, PS	Analyse de la courbe de rehaussement Analyse compartimentale Analyse compartimentale	Temps ⁻¹ Volume/temps/volume Temps ⁻¹
Volume extracellulaire . Fraction volumique extracellulaire	Ve	Analyse compartimentale	%

Tableau 1 : Résumé des différents paramètres semi-quantitatifs (analyse de la courbe) et quantitatifs (analyse compartimentale) avec leur signification et leur unité.

Le K^{trans} peut avoir différentes interprétations, dépendantes de la balance entre perméabilité-surface capillaire (PS) et flux cérébral (F). Pour cela, deux situations hémodynamiques sont à prendre en compte :

- Si le produit perméabilité-surface est augmenté ($PS \gg \text{flux}$), notamment en cas de vaisseaux pathologiques avec rupture de BHE et prise de contraste, les échanges sont limités par le flux sanguin (le flux est dit limitant), car le produit de contraste se distribue instantanément dans les deux compartiments comme s'il n'y en avait qu'un seul. Dans ce cas K^{trans} est égal au flux plasmatique normalisé sur la densité tissulaire :

$$K^{trans} = F$$

- Si le produit perméabilité-surface est inférieur au flux ($\text{Flux} \gg PS$), les échanges sont dits limités par la perméabilité capillaire. Dans ce cas K^{trans} est égal au produit perméabilité-surface :

$$K^{trans} = PS$$

Application clinique

La perfusion DCE est actuellement utilisée à l'étage encéphalique essentiellement dans le domaine de l'oncologie compte tenu des phénomènes d'altération de la BHE et de néoangiogenèse. Comme l'on retrouve ces phénomènes dans l'épilepsie, il semble légitime d'explorer cette modalité malgré l'absence de littérature à ce sujet.

E. Objectifs du travail

En synthèse les modifications perfusionnelles identifiables en période inter-critique dans le foyer épileptogène sont :

- une hypoperfusion hippocampique en rapport avec l'oedème vasogénique lié à la fuite de protéines sériques.
- des phénomènes de néoangiogenèse et de rupture de BHE se majorant progressivement durant l'épileptogenèse.

Nous faisons l'hypothèse que l'imagerie est capable de démasquer ces foyers de néoangiogenèse et rupture de BHE, en colligeant les données multiparamétriques issues de l'imagerie de perfusion sans injection ASL, de l'imagerie de perfusion de premier passage (DSC) et de l'imagerie de perméabilité (DCE).

Notre objectif principal est, par l'utilisation de cette imagerie multiparamétrique (morphométrie/perfusion/perméabilité), de **latéraliser le foyer épileptogène** via l'étude des modifications perfusionnelles en phase inter-critique.

Notre **objectif secondaire** est de montrer qu'il existe une **différence de ces paramètres entre les patients pharmacosensibles et pharmacorésistants**

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

A. Sujets

D'octobre 2011 à janvier 2014, 62 patients (38 femmes et 24 hommes, âge moyen = 45 ans), issus de l'unité d'épileptologie du CHRU de Montpellier, ont été inclus et séparés en deux groupes : 33 patients avec une ELT pharmacorésistante (22 femmes et 11 hommes, âge moyen = 43 ans) et 29 patients avec une ELT pharmacosensible (16 femmes et 13 hommes, âge moyen = 49 ans), 4 patients n'ont pas pu bénéficier d'IRM

en raison d'une claustrophobie, et 4 autres ont eu une IRM réalisée hors protocole donc sans imagerie perfusionnelle.

Les critères d'inclusions étaient : 1) épilepsie du lobe temporal, 2) depuis au moins 2 ans, 3) âge entre 18 et 75 ans, 4) pour le groupe 1 : ELT pharmacorésistante avérée potentiellement candidat à une chirurgie, 5) pour le groupe 2 : ELT sans crise depuis au moins 12 mois, 6) patients du groupe 2 appariés sur l'âge (+/- 5 ans) avec le groupe 1.

Les critères d'exclusion étaient : 1) pathologie générale évolutive susceptible d'entraîner une augmentation des marqueurs inflammatoires (néoplasie, inflammation chronique, etc..), 2) antécédent neurologique autre que l'épilepsie avec un potentiel évolutif ou susceptible d'interférer avec les marqueurs de l'inflammation. 3) refus de participer 4) grossesse ou allaitement 5) personne hors d'état d'exprimer son consentement.

Des critères cliniques (date de début de l'épilepsie, durée d'évolution de l'épilepsie, fréquence des crises, antécédent potentiellement responsable de l'épilepsie, traitements antérieure et en cours) ont été collectés

Le diagnostic d'ELT a été fait cliniquement par un neurologue expérimenté, en combinant les symptômes cliniques et les données de l'EEG (inter-critique, critique, invasif). La latéralité a pu être définie chez 45 patients en combinant les données de l'EEG, et les données de l'imagerie nucléaire quand celle-ci était disponible : 20 patients avaient une ELT droite, 25 une ELT gauche, et 13 patients une ELT non latéralisable (2 avait des anomalies EEG bilatérales, et 11 n'avait aucune anomalie EEG détectée). Aucun des patients n'a eu de crises d'épilepsie durant les 24 h précédant l'IRM.

Patient n°	Latéralité EEG	Âge	Sexe	Âge début	Durée évolution	Fréquences crises (/an)	ATCD	Pharmacorésistance	Anomalie IRM morphologique
1	G	28	H	10a	18	0	non	S	N
2	G	37	F	9a	28	0	oui	R	N
3	D	60	F	37a	23	0	non	S	N
5	G	60	H	52a	8	0	non	S	SH bilatérale
6	G	64	H	48a	16	0	non	S	N
7	G	35	F	25a	10	52	non	R	SH droite
8	D	30	H	8m	30	36	oui	R	SH droite
9	D	65	F	10a	55	52	oui	R	SH droite
10	D	33	F	25a	8	0	non	S	N
11	-	35	F	25a	10	0	non	S	N
13	D	65	F	13a	52	12	non	R	SH droite
14	G	49	H	45a	4	12	non	R	N
15	G	39	H	28a	11	0	non	S	SH gauche
16	G	31	F	11a	20	180	oui	R	SH gauche
17	-	56	F	33a	23	0	non	S	N
18	G	38	H	22a	16	72	non	R	N
19	D	44	F	16a	28	12	oui	R	SH droite
20	D	50	F	13a	37	48	non	R	N
21	D	75	F	65a	10	0	non	S	N
24	G	24	H	4a	20	520	oui	R	SH gauche
25	G	32	F	17a	15	0	non	S	N
26	D	21	F	15a	6	104	non	R	SH droite
27	G	26	H	16a	10	360	non	R	N
28	D	22	F	19a	3	0	non	S	N
29	D	40	F	18a	22	12	non	R	SH droite
30	G	34	F	13a	21	48	non	R	N
31	G	60	H	51a	9	0	non	S	N
32	-	33	F	25a	8	0	non	S	N
33	D	35	H	24a	11	4	oui	R	N
35	G	30	H	23a	7	104	non	R	N
37	DG	27	F	24a	3	0	oui	S	N
36	-	52	F	33a	19	0	non	R	N
39	G	23	F	6a	17	20	non	R	SH bilatérale
40	D	49	H	22a	27	0	non	S	SH droite
41	G	68	H	59a	9	0	non	S	N
42	-	29	H	19a	10	0	non	S	N
43	D	44	F	18a	26	52	oui	R	N
44	G	56	F	12a	44	0	non	S	N
46	-	62	H	45a	17	0	non	S	N
47	G	45	F	14a	31	12	non	R	N
48	-	67	F	13a	54	12	oui	R	N
49	D	47	H	35a	12	52	oui	R	N
50	G	36	H	23a	13	6	non	R	N
52	-	28	F	12a	16	0	oui	S	N
53	-	40	F	28a	12	24	oui	R	N
54	D	58	F	12a	46	18	non	R	N
55	D	73	H	62a	11	0	non	S	SH gauche
56	D	64	F	12a	52	52	oui	R	SH droite
57	DG	46	F	39a	7	24	non	R	N
58	G	19	F	13a	6	24	oui	R	N
59	G	45	F	13a	32	16	oui	R	SH gauche
60	D	39	H	35a	4	104	oui	R	N
63	G	65	F	11a	54	0	non	S	N
64	G	59	F	20a	39	36	oui	R	N
66	-	68	F	12a	56	0	oui	S	SH gauche
68	D	70	H	40a	30	12	non	R	N
69	-	22	F	9a	13	0	non	S	N
70	G	52	F	39a	13	0	oui	S	SH gauche

Tableau 2 : Caractéristiques des patients.

D = droit, G = gauche, F = femme, H = homme, ATCD = Antécédent potentiellement responsable d'épilepsie, R = pharmacorésistant, S = pharmacosensible, N = normal, SH = sclérose hippocampique

B. Protocole d'imagerie IRM

Les acquisitions IRM ont été effectuées sur l'IRM 3T Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) de la plateforme IRM I2FH au sein du service de neuroradiologie de l'hôpital Gui de Chauliac.

Chaque patient a bénéficié du même protocole d'acquisition réalisé avec une antenne crâne 32 éléments réceptrice d'une durée d'environ 30 minutes et constituée des séquences suivantes :

- des acquisitions morphologiques couvrant l'ensemble de l'encéphale, 3D axial millimétrique inversion-récupération T1 (SPACE TIR 3D) pour évaluation du ruban cortical dans le but d'évaluer une dysplasie, un axial millimétrique 3D FLAIR pour évaluation du caractère inflammatoire d'éventuel lésionnel en pondération T2, et une acquisition pondérée T2 (2D TSE) dans le plan coronal (taille de voxel 0.5×0.5×3.0 mm).
- Trois acquisitions sont ensuite réalisées dans le but d'évaluer la perfusion tissulaire et la perméabilité
 - Une séquence ASL PERFUSION 2D (pulsé PICORE-Q2TIPS). La labellisation des protons artériels est effectuée selon le motif PICORE (Proximal Inversion with Control for Off-Resonance Effects). Le bloc Q2TIPS rajoute des impulsions de saturation afin d'ajuster la largeur temporelle du bolus. L'acquisition du signal IRM est alors obtenue par une séquence Echo Planar Imaging (EPI) (2D). Les principaux paramètres de l'acquisition sont TR =3000ms, TE=20ms, 16 coupes de 6 mm d'épaisseur, gap d'épaisseur 1,5mm, durée du bolus 700ms, Temps d'inversion 1600ms, taille du voxel : 3.8×3.8×6.0 mm, 105 mesures.
 - Une séquence T1VIBE (3D EGT1) comportant une série de 5 acquisitions à angle variable (angles 5°, 10°, 15°, 20°, 30°) pour génération de

- cartographie du T1 suivi par une acquisition dynamique T1 VIBE DYNA 10° (DCE) avec injection de gadolinium (5cc/sec 0.2 ml/kg 6 min 12 s), paramètres : 36 coupes jointives de 2mm, TR=5,70ms, TE = 2,73ms, angle de bascule 10deg, répétitions de 60 volumes, taille voxel : 1.9×1.9×2.0 mm
- Une séquence de perfusion (2D EG-EPI T2*, DSC) avec une injection au premier passage de gadolinium (5cc/sec 0.2 ml/kg 1 min 30 s), paramètres : 34 coupes jointives de 4mm, TR=1770ms, TE = 17ms, répétitions de 45 volumes, taille voxel :1.9×1.9×4.0 mm.
 - Une acquisition morphologique 3DT1 (MPRAGE, turbo Flash, 3 min 56 s) injectée (présence de Gadolinium) dans le but d'évaluer l'ensemble de l'encéphale en pondération T1 et une éventuelle prise de contraste T1, paramètres : 176 coupes jointives de 1mm, TR=1690ms, TE = 2,57ms, TI=922ms, angle de bascule 9deg, taille voxel:1.0×1.0×1.0 mm.

C. Analyse des données

1) Analyse morphologique et segmentation

Les séquences morphologiques ont été analysées par un neuroradiologue expérimentée et un neuroradiologue interne en fin de cursus, en double aveugle, afin de recueillir pour chaque patient les critères suivants : atrophie hippocampique, hypersignal FLAIR, perte des digitations hippocampiques, dilatation de la corne temporale, atrophie du gyrus parahippocampique, dédifférenciation de la substance blanche du gyrus parahippocampique.

Une sclérose hippocampique radiologique était retenue quand un hippocampe associait atrophie hippocampique, hypersignal T2-FLAIR, et perte des digitations hippocampiques.

Pour l'analyse des volumétries hippocampiques, une segmentation a été faite manuellement dans les 3 plans de l'espace, sur la séquence 3D T1 IR, grâce au logiciel ITK-Snap (Figure 15), en utilisant l'atlas anatomique IRM et anatomopathologique de Duvernoy comme référentiel(47).

Nous avons retenu dans la segmentation de l'hippocampe (tête, corps et queue) les structures suivantes : gyrus denté, cornes d'Ammon (CA1, CA2, CA3, CA4) et subiculum.

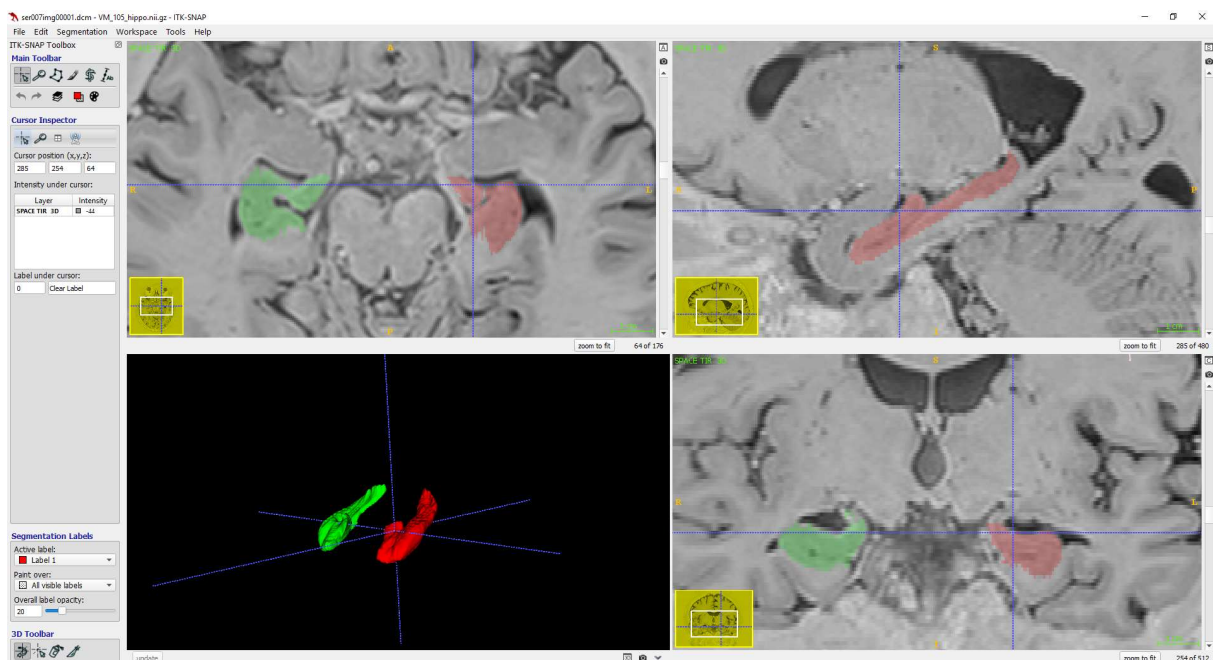


Figure 15 : Segmentation hippocampique dans les trois plans sur le logiciel ITK-Snap

La segmentation corticale a été faite en utilisant l'atlas de région d'intérêt (ROI) d'Harvard-Oxford (version cortical), qui comporte 48 régions d'intérêt par hémisphère, dans l'espace MNI (Figure 16).

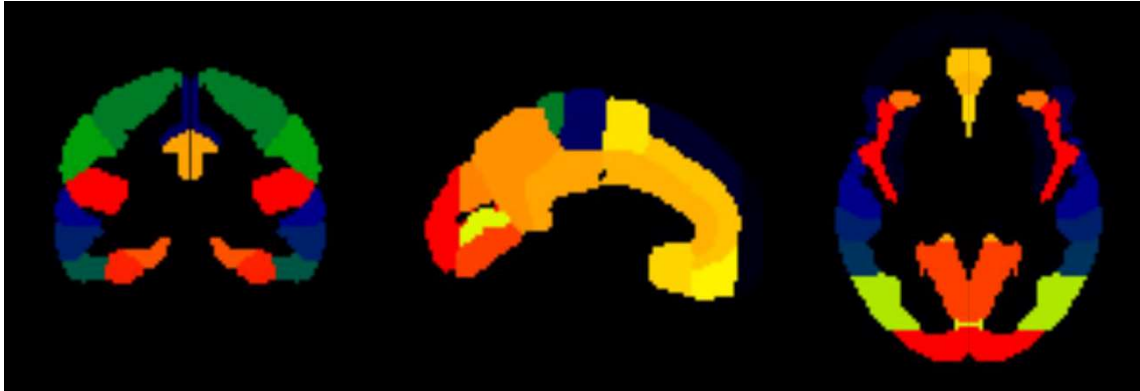


Figure 16 : Atlas cortical d'Harvard-Oxford dans les 3 plans sur le logiciel MRICron

Ces différentes segmentations nous permettront par la suite une étude des modalités de perfusion par hémisphère, par lobes (frontal, temporal, pariétal, occipital, insula, limbique) et par région d'intérêt plus précise (hippocampique et parahippocampique)

2) *Extraction des cartographies de perfusion*

a) ASL

Concernant l'ASL, la cartographie quantitative du débit sanguin cérébrale (CBF-ASL) a été réalisée sous MATLAB grâce à un code existant précédemment développé dans le service de neuroradiologie.

Une correction de mouvement ainsi qu'un lissage a été réalisé afin d'améliorer le rapport signal sur bruit.

Pour quantifier le CBF, la différence de magnétisation ΔM (contrôle-label) et la magnétisation du sang à l'équilibre Mob sont nécessaires. La magnétisation du sang ne peut être estimée directement, la résolution empêchant d'avoir accès à un voxel purement vasculaire. On l'évalue alors de façon indirecte sur la base des

magnétisations de la substance blanche et grise à l'équilibre. Le CBF peut être ensuite estimé et rapporté en mL/100g/min via la formule de Luh.

b) DSC

La perfusion DSC a été analysée sur le logiciel Olea Sphère™ (v 3.0-SP6) grâce au module de perfusion du logiciel. Une correction de mouvement automatique a été appliquée et l'AIF a été choisie automatiquement pour 56 patients en vérifiant que la courbe de concentration présente une ligne de base prébolus, un pic de rehaussement maximal et une élimination rapide de l'agent de contraste. Pour deux patients, cette détection automatique de l'AIF a été jugée non satisfaisante et l'AIF a été définie manuellement. La méthode de déconvolution cSVD a été choisie. Lorsque toutes ces étapes ont été réalisées, les cartographies des paramètres suivant sont exportées au format DICOM pour analyse : **rCBF, rCBV, MTT, TTP, TMax, et K2** (Figure 17).

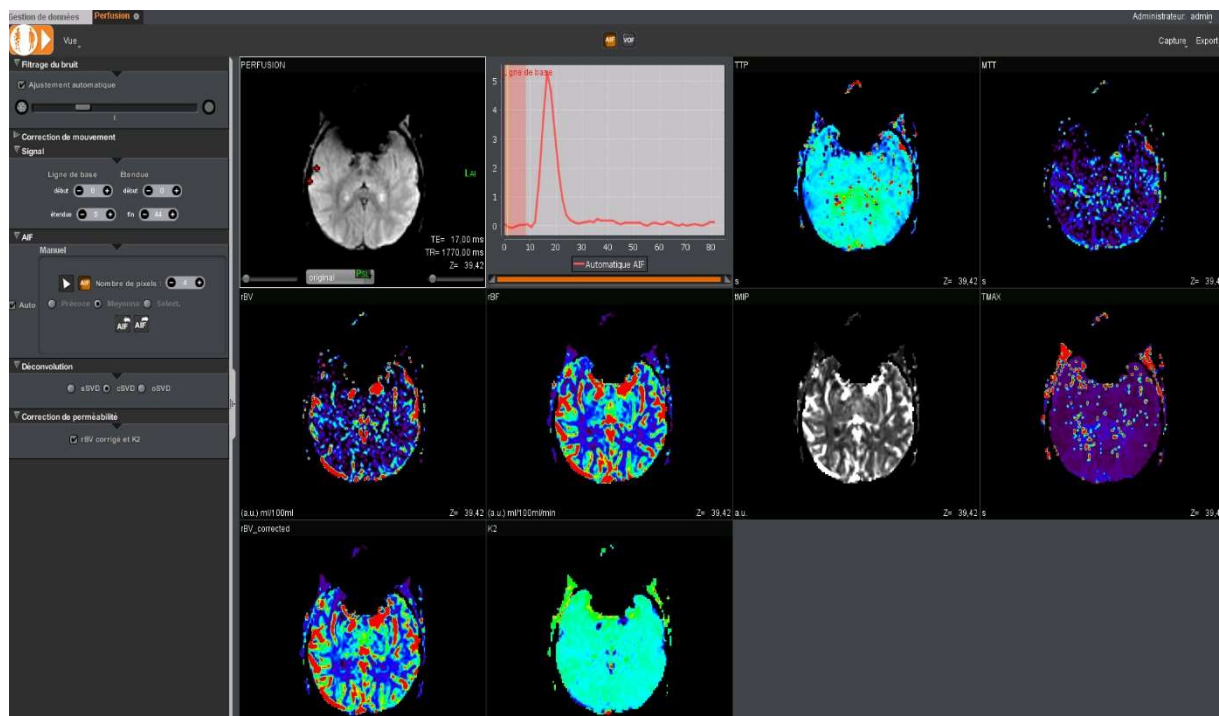


Figure 17 : Cartographies de perfusion DSC sous Olea Sphère

c) DCE

La perfusion DCE a également été analysée sur le logiciel Olea Sphère™ (v 3.0-SP6) grâce au module de perméabilité du logiciel. Une correction de mouvement automatique a été appliquée et l'AIF a été choisie automatiquement pour l'ensemble des patients en vérifiant que la courbe de concentration présente une ligne de base prébolus, un pic de rehaussement maximal et une élimination rapide de l'agent de contraste. Le modèle de Tofts étendu a été choisi, modèle à 2 compartiments le plus utilisé à l'étage encéphalique. Lorsque toutes ces étapes ont été réalisées, les cartographies des paramètres suivants sont exportées au format DICOM pour analyse (Figure 18) :

- Paramètres semi-quantitatifs **Wash in, Wash out, AUC, TTP, et Peak.**
- Paramètres quantitatifs **Ktrans, Kep, Ve, Vp**

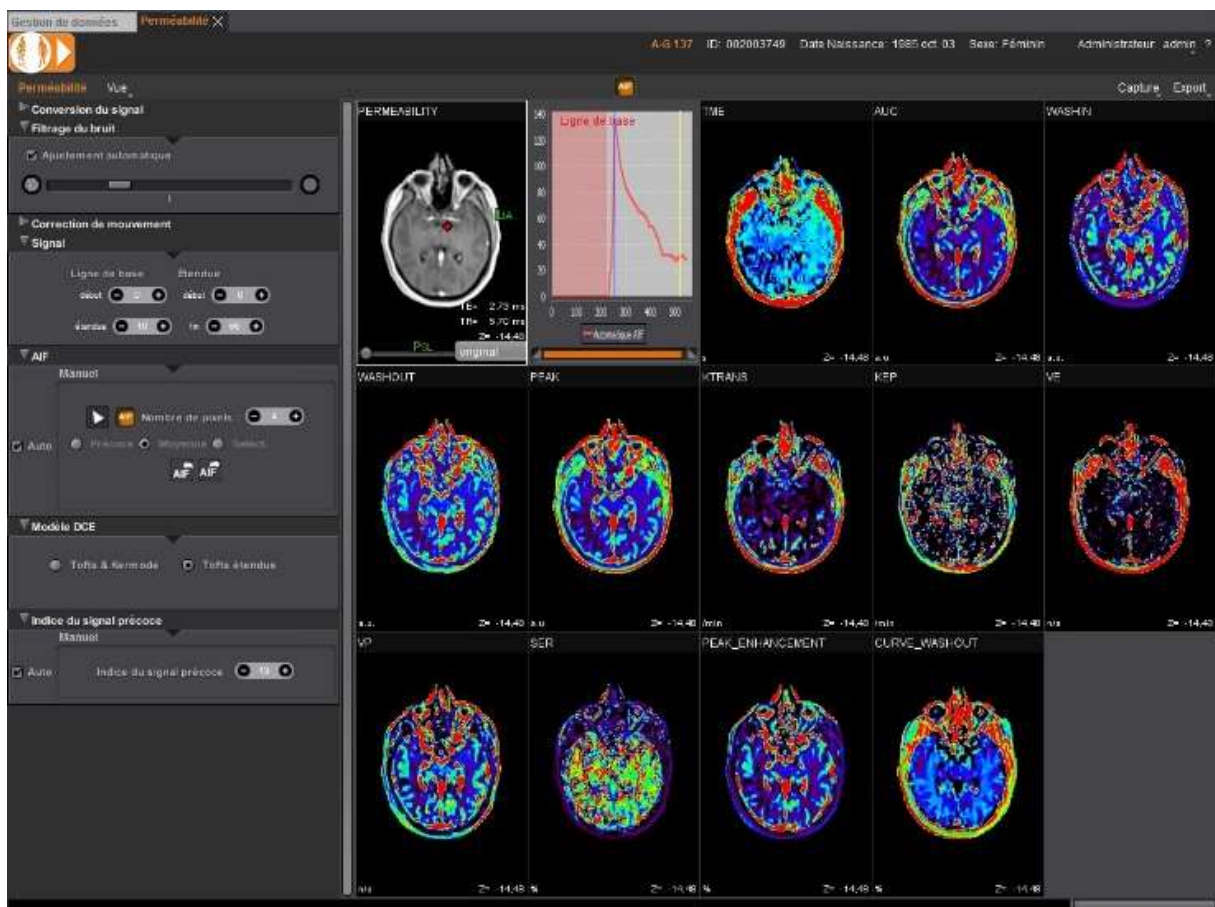


Figure 18 : Cartographies de perfusion DCE sous Olea Sphère

Traitement de l'image

Les données DICOM des cartographies perfusionnelles et de l'acquisition 3D T1 IR de l'ensemble des patients sont converties au format NifTi, puis réorientées sur la commissure antérieure.

Les imageries perfusionnelles ASL, DCE et DSC sont ensuite coregistrées à l'imagerie morphologique T1-IR afin de les rendre toutes superposables (même dimension et résolution)

Les segmentations de la substance grise, de la substance blanche et du LCR sont obtenues grâce à l'outil DARTEL de la toolbox SPM12.

La séquence T1 IR est ensuite normalisée dans l'espace MNI. La déformation estimée est alors appliquée à toutes les imageries précédemment co-registrées, y compris les masques hippocampiques.

L'intégralité des imageries est ainsi placée dans l'espace MNI.

Nous avons ensuite flippé les patients ayant un foyer épileptique latéralisé à droite selon les anomalies EEG, pour que l'ensemble des patients aient leur côté pathologique à gauche. Pour la suite de l'étude, le terme ipsilatéral sera utilisé pour définir le côté pathologique selon les anomalies EEG, le terme controlatéral sera utilisé pour définir le côté sain.

L'extraction des moyennes de chaque paramètre est ensuite réalisée sur la base de l'atlas d'Harvard-Oxford défini ci-dessus. Seules les valeurs dans la matière grise sont extraites afin de limiter les effets de volumes partiels.

D. Analyse statistique

Nous avons analysé les valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel, ainsi que les moyennes des volumes hippocampiques, en comparant chaque ROI ipsilatéral au côté controlatéral à l'aide d'un test de rangs appariés (Wilcoxon) :

- sur l'ensemble de la cohorte
- puis au sein de chaque groupe (pharmacorésistant et pharmacosensible)

Un index de latéralité (IL) est calculé selon la formule suivante pour comparer chaque paramètre perfusionnel entre les groupes pharmacorésistant et pharmacosensible à l'aide d'un test de rangs indépendant (Mann-Whitney)

$$\text{Index de latéralité (\%)} = \frac{\text{ipsilatéral} - \text{controlatéral}}{\text{ipsilatéral} + \text{controlatéral}} \times 100$$

Nous avons également étudié la corrélation (Spearman) entre les paramètres suivants :

- Paramètres perfusionnels
- Volumétrie
- Fréquence des crises
- Durée d'évolution de l'épilepsie

Le seuil de significativité retenu pour les comparaisons statistiques est de 5% (p<0.05).

III. RÉSULTATS

A. Description de la population

Notre population d'étude est constituée de 54 patients (34 femmes et 20 hommes), dont l'âge moyen est de 45,46 ans (écart-type = 15,51), séparés en 2 groupes :

- 31 patients avec une ELT pharmacorésistante (21 femmes et 10 hommes) dont l'âge moyen est de 42,35 ans (écart-type = 13,75)
- 23 patients avec une ELT pharmacosensible (13 femmes et 10 hommes) dont l'âge moyen est de 49,65 ans (écart-type = 17,03).

Ces deux groupes ne présentent pas de différence significative sur l'âge ($p=0,137$), le poids ($p=0,805$), la taille ($p=0,268$) et l'IMC ($p=0,348$).

On note une différence significative du ratio homme et femme au sein du groupe pharmacorésistant ($p=0,0064$)

Un antécédent potentiellement responsable de l'épilepsie est retrouvé chez 18 patients (33%), prédominant de façon significative ($p=0,038$) chez les patients pharmacorésistants (14 patients).

Il s'agissait, en premier lieu, de convulsions fébriles dans l'enfance (12 patients) prédominant de manière significative ($p= 0,039$) dans le groupe pharmacorésistant, et en deuxième lieu de souffrance périnatale (4 patients) avec une tendance non significative ($p=0,053$) pour le groupe pharmacorésistant également.

L'âge de début des crises était significativement plus précoce ($p=0,017$) chez les patients pharmacorésistants avec un âge moyen de début des crises de 20 ans (écart-type=14), contre 32 ans (écart-type=15) chez les patients pharmacosensibles.

La durée d'évolution de l'épilepsie ne présente pas de différence significative ($p=0,17$) entre les deux groupes avec une durée d'évolution moyenne de 17 ans (écart-

type=15) dans le groupe pharmacosensible et 22 ans (écart-type=15) dans le groupe pharmacorésistant.

Le côté de l'épilepsie a pu être défini par un neurologue expérimenté chez 42 patients, basé sur l'ensemble du dossier clinique et les données EEG :

- 24 ont un foyer latéralisé du côté gauche,
- 18 du côté droit.
- 12 patients n'ont pu être latéralisés :
 - o 2 ont une des anomalies EEG bilatérale.
 - o 10 n'ont pas d'anomalie EEG.

B. Analyse morphologique

Une sclérose hippocampique, définie par l'association d'une atrophie hippocampique (55% de l'ensemble des patients) d'un hypersignal FLAIR (33%) et d'une perte des digitations hippocampiques (40%), est retrouvée sur l'IRM morphologique chez 16 patients (29%), sans prédominance significative ($p=0.25$) dans le groupe pharmacorésistants (11 patients soit 35% des patients pharmacorésistants) par rapport au groupe pharmacosensible (5 patients soit 22% des patients pharmacosensibles).

L'étude volumétrique des hippocampes retrouve un **volume hippocampique significativement plus bas du côté ipsilatéral**, mesuré à $2764 \pm 780 \text{ mm}^3$ contre $3041 \pm 576 \text{ mm}^3$ du côté controlatéral sur la cohorte entière (Tableau 3) :

- Avec une différence plus marquée ($p=0.0150$) chez les patients pharmacorésistants dont le volume moyen était mesuré à $2538 \pm 818 \text{ mm}^3$ du côté ipsilatéral contre $2945 \pm 655 \text{ mm}^3$ du côté controlatéral.

- Et une absence de différence significative ($p=0.71$) entre les deux hippocampes au sein du groupe pharmacosensible, avec un volume moyen mesuré à $3094 \pm 607 \text{ mm}^3$ du côté ipsilatéral contre $3181 \pm 421 \text{ mm}^3$ du côté controlatéral.

On retrouve également une **corrélacion négative entre volumétrie hippocampique et fréquences des crises** ($p=0.008$, $R=-0,3$).

De même, la corrélation est négative entre volumétrie hippocampique et durée d'évolution de l'épilepsie ($p=0,031$, $R=-0,47$)

Aucune prise de contraste pathologique n'est observée au niveau hippocampique ni au niveau du reste de l'hémisphère ipsilatéral et controlatéral.

	Moyenne et écarts-types		p
	Ipsilatéral	Controlatéral	
<i>Cohorte complète</i> (n=32)	2764 +/- 780	3041 +/- 576	0,043*
<i>Pharmacorésistant</i> (n=19)	2538 +/- 818	2954 +/- 655	0,015*
<i>Pharmacosensible</i> (n=13)	3094 +/- 607	3181 +/- 421	0,071

Tableau 3 : moyenne de volumes hippocampiques (mm^3) sur l'ensemble de la cohorte, au sein du groupe pharmacorésistant et au sein du groupe pharmacosensible : comparaison côté ipsilatéral versus côté controlatéral.

C. Analyse des données perfusionnelles

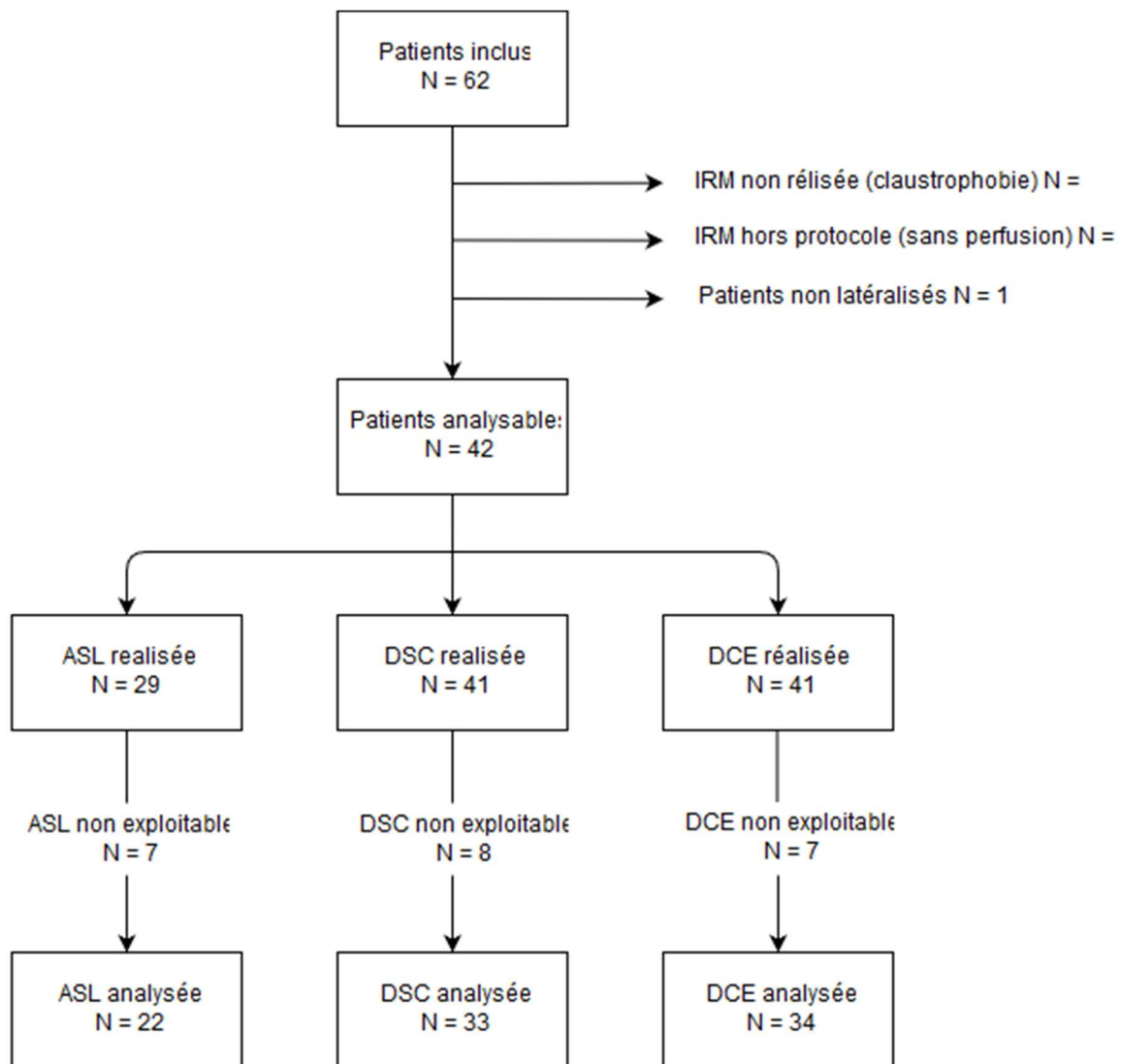


Figure 19 : Flow-chart des patients analysés pour chaque modalité de perfusion

1) Au niveau hippocampique

Aucune différence significative quel que soit la modalité de perfusion

- sur l'analyse cohorte complète (Tableau 4)
- et sur l'analyse en sous-groupe : pharmacosensible et pharmacorésistant. (Tableau 5).

Hippocampe		<i>médiane et IC95%</i>		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	41,5 [32,2-42,7]	38,2 [31,2-46,1]	0,78
DSC	CBF	28 [19,3-32,6]	26,8 [17,9-29,8]	0,221
	CBV	1,21 [0,92-1,88]	1,31 [0,81-1,71]	0,159
	K2	202,3 [156-267,2]	211 [183,9-268,1]	0,658
DCE	Ktrans	2,13 [1,18-4,53]	2,68 [1,45-3,86]	0,481
	Kep	219 [181-269]	226 [167-264]	0,799
	Ve	6,37 [2,54-8,89]	6,90 [5,63-10,12]	0,569
	Vp	33,5 [23,8-40,6]	29,8 [25,7-37,3]	0,922
	AUC	1890 [1599-2178]	1810 [1677-2050]	0,624
	Peak	11,6 [10,7-14,6]	12,4 [10,1-13,8]	0,739
	TTP	53,8 [48,4-62,2]	53,9 [49,1-60,5]	1
	Wash-in	0,94 [0,74-1,10]	0,88 [0,70-1,10]	0,799
	Wash-out	18,5 [14,9-22]	18,4 [15,6-22,2]	0,860

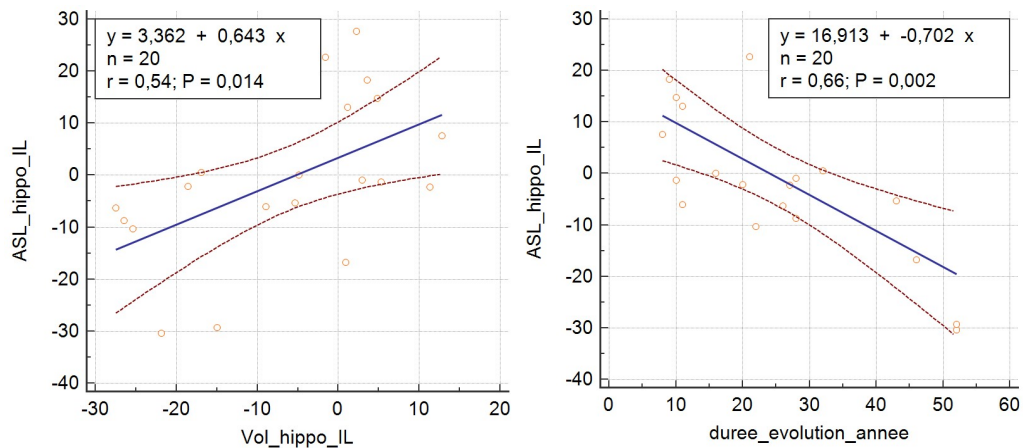
Tableau 4 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau HIPPOCAMPIQUE des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein de la COHORTE ENTIÈRE

Hippocampe		Pharmacosensible			Pharmacorésistant		
		<i>médiane et IC95%</i>			<i>médiane et IC95%</i>		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p	Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	41,5 [28,8-73,7]	38,1 [27,7-65,1]	0,438	39,9 [27,1-46,3]	38,2 [31,9-47,5]	0,391
DSC	CBF	27,04 [18,1-36]	29,28 [14,9-40,7]	0,365	29,03 [17,7-33,9]	26,42 [16,1-32,4]	0,465
	CBV	1,58 [0,9-2,4]	1,38 [0,8-2,1]	0,216	1,14 [0,7-1,7]	1,20 [0,8-1,6]	0,330
	K2	166,7 [89,5-353,5]	216,7 [80-293,5]	0,519	222,7 [153,7-291,1]	206,1 [180,5-366,6]	0,953
DCE	Ktrans	1,73 [1,10-3,69]	3,18 [1,26-3,87]	0,110	3,58 [0,73-5,44]	2,49 [0,67-5,16]	0,702
	Kep	215,7 [149,7-257,2]	197,3 [153,8-292,5]	0,414	223,6 [157,9-303,6]	228,2 [115,1-295,9]	0,304
	Ve	4,49 [2,09-8,89]	6,90 [3,77-11,20]	0,787	6,84 [2,05-14,28]	7 [2,63-11,64]	0,640
	Vp	35,1 [24,2-42,7]	33 [26,6-49,1]	0,542	23,9 [22,8-44]	29 [21,2-42,2]	0,799
	AUC	1617 [1363-2423]	1744 [1496-2572]	0,455	1937 [1648-2360]	1814 [1651-2180]	1
	Peak	11,9 [9,9-16,7]	13,6 [10,5-17,3]	0,414	11,3 [9,4-15,1]	11,3 [9,7-14,2]	0,799
	TTP	53,8 [46,6-66,4]	54,5 [50-64 ;6]	0,305	54,5 [47,2-62,7]	51,6 [47,7-62]	0,284
	Wash-in	0,94 [0,64-1,19]	0,96 [0,67-1,25]	0,147	0,85 [0,67-1,42]	0,82 [0,67-1,13]	0,468
	Wash-out	18,4 [15,4-24,6]	20,9 [15,9-24]	0,636	18,6 [11,3-24,8]	16,8 [11,5-22,3]	0,442

Tableau 5 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau HIPPOCAMPIQUE des valeurs médianes de chaque paramètre perfusionnel au sein des SOUS-GROUPES pharmacosensible et pharmacorésistant

On retrouve différentes corrélations significatives :

- Corrélation négative entre CBF-ASL hippocampiques et durée d'évolution de l'épilepsie ($p=0,010$, $R=-0,56$).
- Corrélation positive entre CBF-ASL hippocampiques et volumétrie hippocampique. ($p=0,010$, $R=0,56$).



2) Au niveau parahippocampique

Sur l'analyse de la **cohorte entière** (Tableau 6) :

- Concernant les paramètres de **perfusion** :
 - ASL : aucune différence significative
 - DSC : Valeurs supérieures du côté ipsilatéral du CBF et CBV
 - DCE : Valeurs supérieures du côté ipsilatéral des paramètres quantitatifs (V_p et V_e) et semi-quantitatifs (AUC, Peak, TTP et Wash in)
- Concernant les paramètres de **perméabilité** :
 - DSC : Absence de différence significative
 - DCE : valeurs supérieures du côté ipsilatéral du K_{trans}

Parahippocampe		médiane et IC95%		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	32,7 [26,2-41,7]	24,9 [20,2-42,8]	0,41
DSC	CBF	30,5 [23,1-38,4]	26,8 [21,8-33,7]	0,013*
	CBV	1,31 [1,02-1,54]	1,12 [0,97-1,43]	0,016*
	K2	282,7 [242,5-379,7]	286,3 [244,8-416,2]	0,573
DCE	Ktrans	4,8 [3,5-7,3]	3,5 [2,6-4,5]	0,012*
	Kep	225 [197-250]	208 [173-244]	0,139
	Ve	18,3 [10,3-24]	13,2 [11-20,2]	0,005*
	Vp	34,1 [30-40]	31,2 [25-37,6]	0,004*
	AUC	2358 [1944-2790]	2012 [1759-2159]	0,012*
	Peak	15,2 [12,7-17,3]	12,6 [10,9-15,7]	0,002*
	TTP	55,9 [51,2-62,8]	52,8 [49,8-55,9]	0,006*
	Wash-in	0,92 [0,65-1,17]	0,74 [0,66-1,03]	0,011*
	Wash-out	21,1 [17,5-24,6]	18,4 [16,1-21,7]	0,055

Tableau 6 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau PARAHIPPOCAMPIQUE des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein de la COHORTE ENTIÈRE.

Sur l'analyse en **sous-groupe** (Tableau 7) : Persistance de différences significatives

- Concernant les paramètres de **perfusion** :
 - DCE :
 - Sous-groupe pharmacorésistant : valeurs supérieures du côté ipsilatérale de paramètres quantitatifs (Vp, Ve) et semi-quantitatifs (AUC, Peak et Wash-in)
 - Sous-groupe pharmacosensible : valeur supérieure du TTP du côté ipsilatéral.
 - DSC : valeur supérieure du CBV du côté ipsilatéral dans le sous-groupe pharmacosensible.
- Concernant les paramètres de **perméabilité** :
 - DCE : Valeur supérieure de paramètre quantitatif (Kep) et semi-quantitatif (Wash-out) du coté ipsilatéral dans le sous-groupe pharmacorésistant

		Pharmacosensible			Pharmacorésistant		
		médiane et IC95%			médiane et IC95%		
Parahippocampe		Ipsilatéral	Controlatéral	p	Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	33,4 [17,7-50,6]	31,7 [18,6-42,4]	0,844	31,7 [25,4-41,8]	24,4 [19,4-44,8]	0,528
DSC	CBF	29,90 [22,9-39,3]	23,09 [19,6-32,5]	0,057	33,44 [21,6-38,8]	27,11 [21-36,6]	0,114
	CBV	1,51 [1,2-2]	1,19 [1-1,7]	0,017*	1,21 [0,8-1,8]	1,10 [0,8-1,7]	0,311
	K2	237,9 [175,5-426,1]	267,1 [174,8-452,9]	0,497	310,4 [257,2-461,7]	293,1 [244,1-'36,1]	0,841
DCE	Ktrans	4,02 [2,49-8,03]	3,02 [2,09-7,04]	0,080	5,79 [3,61-9,46]	3,54 [2,08-9,89]	0,063
	Kep	210,3 [157-270,1]	187,8 [143,7-280,6]	0,946	232,9 [189,7-288,7]	209,7 [172,9-246,1]	0,025*
	Ve	10 [8,4-32,7]	12,6 [5,4-21,7]	0,08	22,5 [12,9-33,5]	16,5 [11-25]	0,033*
	Vp	28,9 [21,5-46,3]	28,5 [21,9-48,5]	0,24	36,6 [33-44,4]	33,4 [25,2-42]	0,004*
	AUC	1804 [1268-2821]	1879 [1302-2226]	0,147	2717 [2130-3055]	2039 [1834-2335]	0,033*
	Peak	12,4 [10,2-17,9]	10,9 [9,9-16,5]	0,216	16,7 [14,6-17,6]	12,8 [11,4-15,8]	0,006*
	TTP	56,4 [52,5-67,1]	54,3 [49,2-64,8]	0,027*	55,3 [49,5-64,3]	51,5 [48,7-56,4]	0,09
	Wash-in	0,67 [0,50-1,05]	0,70 [0,61-0,99]	0,497	1,05 [0,66-1,23]	0,87 [0,66-1,10]	0,005*
	Wash-out	21,1 [12,3-24,6]	18,4 [15,6-23,4]	0,588	22,5 [17,18-25,82]	17,3 [14,7-24,3]	0,040*

Tableau 7 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau PARAHIPPOCAMPIQUE des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein des SOUS-GROUPES pharmacosensible et pharmacorésistant

3) Au niveau lobaire : Insula

Sur l'analyse de la **cohorte entière** (Tableau 8) :

- Concernant les paramètres de **perfusion** :
 - ASL : aucune différence significative
 - DSC : Valeurs inférieures du côté ipsilatéral du CBF et CBV
 - DCE : Valeurs inférieures du côté ipsilatéral des paramètres quantitatifs (Vp) et semi-quantitatifs (AUC, Peak et Wash-in)
- Concernant les paramètres de **perméabilité** :
 - Absence de différence significative du Ktrans et Kep

<i>Insula</i>		<i>médiane et IC95%</i>		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	27,5 [24-42,6]	32,1 [26,6-41,7]	0,08
DSC	CBF	25,6 [19,1-30,9]	33,9 [26,4-40,4]	0,010*
	CBV	1,32 [1-1,5]	1,62 [1,3-2]	0,019*
	K2	90,5 [79,8-140,7]	117,3 [98-163,6]	0,330
DCE	Ktrans	1,72 [0,98-2,54]	1,35 [0,48-2,72]	0,752
	Kep	191,6 [149,4-226,8]	185,7 [127-231]	0,263
	Ve	4,49 [2,83-6,22]	4,26 [1,46-6,77]	0,816
	Vp	29,1 [25,6-34,6]	37,6 [30,8-42,3]	0,014*
	AUC	1642 [1393-1981]	2052 [1841-2219]	0,015*
	Peak	11,3 [10-12]	13,4 [11,7-15,1]	0,014*
	TTP	51,2 [47,6-54,6]	50,5 [47,9-54,5]	0,810
	Wash-in	0,88 [0,72-1,10]	1,01 [0,81-1,25]	0,020*
	Wash-out	19,1 [14,6-21,4]	20,4 [17,4-22,8]	0,039*

Tableau 8 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau de l'INSULA des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein de la COHORTE ENTIÈRE.

Sur l'analyse en **sous-groupe** (Tableau 9) : Persistance de différence significative

- Concernant les paramètres de **perfusion** :
 - Sous-groupe pharmacorésistant :
 - DSC : valeurs inférieures du côté ipsilatéral du CBV et CBF
 - DCE : valeurs inférieures du côté ipsilatéral de paramètre quantitatif (Vp) et semi-quantitatif (AUC, Peak, Wash-in)
- Concernant les paramètres de perméabilité :
 - Sous-groupe pharmacosensible :
 - DCE : Valeurs de Kep supérieures du coté ipsilatérale

<i>Insula</i>		Pharmacosensible			Pharmacorésistant		
		<i>médiane et IC95%</i>			<i>médiane et IC95%</i>		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p	Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	41,6 [12,6-60,8]	37,3 [19,2-63,9]	1	26,6 [21,4-38,1]	30,9 [24,6-43,6]	0,0654
DSC	CBF	25,99 [19,7-33,7]	33,92 [21,9-40,8]	0,541	22,13 [14,8-32]	32,19 [25-47,6]	0,004*
	CBV	1,52 [1,1-2,4]	1,85 [1,3-2,5]	0,497	1,03 [0,6-1,5]	1,40 [1-2,3]	0,013*
	K2	82,3 [52,4-164,2]	114,7 [75,9-239,3]	0,497	114,3 [81,5-140,9]	121 [97,7-200,8]	0,522
DCE	Ktrans	1,84 [0,78-3,67]	1,73 [0,37-3,53]	0,094	1,48 [0,86-2,97]	1,11 [0,38-3,74]	0,357
		186,3 [117,8-338,7]	154,5 [95,8-264,7]	0,040*	196,8 [140,9-234,1]	188,4 [121,3-250,1]	0,958
	Ve	4,94 [1,63-7,96]	3,23 [1,03-6,79]	0,123	3,91 [1,56-6,04]	4,49 [1,07-9,27]	0,123
		30,9 [22,3-55,8]	37,6 [29,6-43,6]	0,636	28,5 [23,5-35,1]	36,9 [28,5-46,9]	0,006*
	AUC	1673 [1298-2643]	1908 [1534-2142]	0,946	1611 [1411-1934]	2210 [1911-2687]	0,004*
	Peak	11,8 [9,6-18,5]	13,5 [11,4-16,5]	0,735	11,2 [9,4-11,7]	13,3 [11,2-15,6]	0,006*
	TTP	53,9 [47,9-64,5]	54,5 [47,9-64,5]	1	48,7 [47,4-54,6]	48,6 [47,4-54,1]	0,985
	Wash-in	0,88 [0,67-1,17]	0,96 [0,76-1,15]	0,685	0,82 [0,61-1,13]	1,05 [0,79-1,57]	0,009*
	Wash-out	0,88 [0,67-1,17]	0,96 [0,76-1,15]	0,685	0,82 [0,61-1,13]	1,05 [0,79-1,57]	0,009*

Tableau 9 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau de l'INSULA des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein des SOUS-GROUPES pharmacosensible et pharmacorésistant

4) Au niveau lobaire : temporel

Sur l'analyse de la **cohorte entière** (Tableau 10) :

- Concernant les paramètres de **perfusion** :
 - ASL et DSC : aucune différence significative
 - DCE :
 - Aucune différence significative sur le paramètre quantitatif Vp
 - Valeurs inférieures du côté ipsilatéral de paramètres semi-quantitatif (AUC et Wash-in)
- Concernant les paramètres de **perméabilité** :
 - DCE : valeur supérieure du coté ipsilatéral du Kep

Temporal		<i>médiane et IC95%</i>		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	21,4 [13,9-26,8]	19,5 [13,9-27,6]	0,661
DSC	CBF	26,4 [19,5-28,7]	26,1 [20,4-29,3]	0,661
	CBV	1,19 [1-1,55]	1,23 [1,1-1,5]	0,279
	K2	221,5 [189,1-279,5]	241,2 [213,5-314,9]	0,072
DCE	Ktrans	2,57 [1,53-4,57]	2,35 [1,54-4,02]	0,675
	Kep	222 [191-275]	207 [156-264]	0,039*
	Ve	6,47 [5,42-11,97]	7,29 [5,31-11,50]	0,851
	Vp	31,1 [28,6-36,1]	31,7 [28,1-36,9]	0,122
	AUC	2036 [1694-2207]	2046 [1787-2339]	0,043*
	Peak	13,1 [11,9-14,1]	13,2 [12,3-14,8]	0,103
	TTP	53,9 [48,5-59]	51 [48,6-54,4]	0,321
	Wash-in	0,90 [0,72-1,01]	0,99 [0,77-1,10]	0,023*
	Wash-out	20,3 [17,1-22,6]	21 [18-23]	0,376

Tableau 10 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau TEMPORAL des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein de la COHORTE ENTIÈRE.

Sur l'analyse en **sous-groupe** (Tableau 11) : Persistance de différence significative dans le sous-groupe pharmacorésistant sur la perfusion DCE uniquement.

- Concernant les paramètres de **perfusion** : Valeurs inférieures du côté ipsilatéral de paramètres semi-quantitatifs : AUC et Wash-in
- Concernant les paramètres de **perméabilité** : Valeur supérieure du côté ipsilatéral du Kep.

Temporal		Pharmacosensible			Pharmacorésistant		
		médiane et IC95%			médiane et IC95%		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p	Ipsilatéral	Controlatéral	p
ASL	CBF	19,6 [7,2-38,2]	19,8 [5,7-28,5]	0,313	21,4 [14,9-27,5]	19,5 [15,2-31,2]	0,231
DSC	CBF	27,68 [18,2-31,8]	26,35 [17-32,9]	0,735	25,82 [17,1-29,4]	24,93 [17,4-29,7]	0,784
	CBV	1,46 [0,9-2]	1,43 [1-2,2]	0,684	1,08 [0,6-1,5]	1,17 [0,6-1,4]	0,330
	K2	190,2 [136,7-335,2]	235,5 [154,7-330,4]	0,147	264,1 [210,2-323,6]	262,4 [212,5-320,5]	0,330
DCE	Ktrans	2,75 [1,80-5,18]	2,37 [1,64-4,82]	0,339	1,87 [1,14-5,29]	1,71 [1,25-6,33]	0,149
		220,3 [144,5-302,2]	156,5 [123,5-318,9]	0,216	224,9 [177,5-325,2]	210,4 [163,8-286,8]	0,131
	Ve	6,88 [4,81-19,18]	7,20 [4,11-11,18]	0,244	5,94 [3,64-16,39]	8,65 [4,21-13,23]	0,246
	Vp	30,3 [25,3-40,3]	31,7 [27,3-48,7]	0,094	33 [28,6-36,9]	32,3 [26,5-40,3]	0,543
	AUC	1928 [1416-2429]	1914 [1523-2225]	0,497	2106 [1753-2248]	2121 [1777-2481]	0,039*
	Peak	13 [10,7-15,9]	13 [12,3-15,1]	0,339	13,1 [11,6-14,3]	13,5 [11,6-16,2]	0,159
	TTP	56,7 [50,9-64,3]	53,9 [48,2-63,6]	0,376	50,5 [47,3-56,8]	49,7 [47,6-54]	0,756
	Wash-in	0,73 [0,57-1,06]	0,98 [0,73-1,14]	0,017*	0,98 [0,68-1,13]	0,99 [0,72-1,16]	0,330
	Wash-out	20,8 [15,5-23,6]	21,2 [17,4-23,2]	0,339	20 [16,5-24,6]	20,4 [16,7-24,3]	0,956

Tableau 11 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau TEMPORAL des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein des SOUS-GROUPE pharmacosensible et pharmacorésistant

5) Au niveau des autres lobes et hémisphérique

Lobe Frontal (Tableau 12) : valeur diminuée du K2 du coté ipsilatéral en perfusion

DSC sur l'analyse cohorte entière.

		médiane et IC95%		
		Ipsilatéral	Controlatéral	p
Frontal	CBF	21,8 [16,6-27]	21,7 [15,5-27,2]	0,549
	CBV	1,21 [1-1,35]	1,23 [1-1,35]	0,796
	K2	114,9 [98,3-165,9]	144,7 [122-192]	0,001*

Tableau 12 : Comparaison ipsilatéral-controlatéral au niveau TEMPORAL des valeurs moyennes de chaque paramètre perfusionnel au sein des SOUS-GROUPE pharmacosensible et pharmacorésistant

Absence d'autre différence significative quel que soit la modalité de perfusion et la région d'intérêt sur l'analyse cohorte entière et en sous-groupes.

6) *Comparaison entre les deux groupes*

Nous n'avons retrouvé **aucune différence significative** d'index de latéralité, quelle que soit la modalité de perfusion et région d'intérêt entre les groupes pharmacosensible et pharmacorésistant.

IV. DISCUSSION

A. Morphologie et volumétrie

La **corrélation négative entre volumétrie et fréquence des crises** est concordante avec la littérature (48). Cela s'explique par le fait que **l'hippocampe est une structure sensible à l'anoxie**, facteur que l'on retrouve lors de chaque crise qui est responsable d'une mort cellulaire récurrente et ainsi d'une évolution vers l'atrophie.

Cette sensibilité est accrue durant l'enfance ce qui explique que l'on retrouve également significativement plus d'antécédents de crises convulsives fébriles dans l'enfance ou de souffrances périnatales dans le groupe de patients pharmacorésistants, ayant par définition une fréquence des crises plus élevée que les patients pharmacosensibles.

L'absence de prise de contraste retrouvée laisse supposer que les phénomènes de rupture de BHE et angiogenèse sont probablement insuffisants pour être visualisés en imagerie conventionnelle.

B. Perfusion

1) Hippocampe

L'**absence de résultat significatif**, quelle que soit la modalité de perfusion, est discordante avec la littérature qui retrouve une hypoperfusion ipsilatérale en lien avec l'œdème vasogénique faisant suite à la fuite de protéine.

Cette discordance peut s'expliquer par le **choix de la région d'intérêt au niveau hippocampique**.

En effet, nous avons fait le choix, pour l'extraction des données perfusionnelles, de se resservir des masques de segmentation hippocampique utilisés pour la volumétrie. Ces masques englobent l'hippocampe dans son ensemble : tête, corps et queue. Or dans la littérature l'hippocampe est :

- Soit analysée uniquement au niveau de sa tête (45,49)
- Soit analysée au sein d'une segmentation plus large englobant d'autres structures :
 - hippocampe-amygdale (50)
 - ou hippocampe-amygdale-parahippocampe (42,51,52)

On peut supposer l'existence d'un **effet de volume partiel**, notamment au niveau de la queue de l'hippocampe compte tenu de la proximité des plexus choroïdes à ce niveau.

De plus, certaines études (46) ne comparaient pas les valeurs absolues entre le côté ipsilatéral et controlatéral, mais des ratios réalisées avec la substance blanche homolatérale. On peut supposer retrouver des altérations perfusionnelles asymétriques au sein de cette substance blanche pouvant fausser les résultats au niveau hippocampiques.

2) Parahippocampe

L'**hyperperfusion ipsilatérale** retrouvée au niveau parahippocampique en perfusion DSC (augmentation du CBF et CBV) et DCE (augmentation du Vp) est concordant avec la seule étude (45) retrouvée dans la littérature analysant spécifiquement la région parahippocampique.

Cette étude avait pour objectif de réaliser un monitoring perfusionnel durant la phase post-critique sur différentes régions d'intérêts, dont le parahippocampe. Elle retrouvait une hyperperfusion parahippocampique, probablement en rapport avec le rôle inhibiteur (53) de ce dernier sur l'hippocampe, dont l'objectif serait de restaurer l'état neuronal de l'hippocampe. Cette étude exploitait des données « baseline » de perfusion, correspondant à une perfusion inter-critique. Comme dans notre étude, elle retrouvait une hyperperfusion ipsilatérale. On peut alors supposer qu'il existe une **activation parahippocampique à bas bruit durant la phase inter-critique dans le but d'inhiber les décharges hippocampiques inter-critiques.**

Concernant l'**augmentation de la perméabilité ipsilatérale (augmentation du Ktrans)**, nous n'avons retrouvé aucune littérature concernant l'utilisation de la perfusion DCE dans l'épilepsie. Cependant, nos résultats concordent avec la littérature (54) sur l'interprétation du Ktrans de façon plus générale, expliquant qu'**en situation de « flux limitant » l'augmentation du CBF est responsable d'une augmentation du Ktrans**, mais cela **présuppose la rupture de BHE**, que l'on ne retrouve ni sur l'imagerie conventionnelle (absence de prise de contraste), ni sur la perfusion DSC (absence de différence significative sur le K2).

La **persistance d'une hyperperfusion significative dans l'analyse du sous-groupe pharmacorésistant**, est concordante avec les données de la physiopathologie, dans le sens où l'on s'attendait à ce que le phénomène d'angiogenèse soit plus marqué

dans ce groupe du fait d'une corrélation démontrée entre densité vasculaire et fréquence des crises (26) (par définition plus importante dans le groupe pharmacorésistant).

3) *Lobe insulaire*

L'**hypoperfusion ipsilatérale** retrouvée au niveau de l'insula en perfusion DSC (diminution du CBF et CBV) et DCE (diminution du Vp) est concordante avec les données de la littérature, notamment en imagerie nucléaire où l'on retrouve fréquemment une hypoperfusion temporo-insulaire dans les ELT. Celle-ci peut s'expliquer par le fait que l'insula est un **véritable carrefour des voies de propagations épileptiques** (55) du fait de la proximité anatomique entre système limbique et insula. Ainsi il paraît légitime de retrouver une hypoperfusion en lien avec l'œdème vasogénique interstitiel.

L'**absence de différence significative concernant les paramètres de perméabilité** (Ktrans et K2) au niveau insulaire laisse supposer que la modification de la perméabilité à distance du foyer épileptique est insuffisante pour être mise en évidence par l'imagerie de perméabilité.

La **persistance d'une hypoperfusion ipsilatérale significative dans l'analyse du sous-groupe pharmacorésistant** est contradictoire avec les données physiopathologiques, car on s'attendrait à ce que la différence d'hypoperfusion entre côté ipsilatéral et controlatéral soit gommée par l'hyperperfusion en lien avec le phénomène d'angiogenèse censé être plus important chez les patients pharmacorésistants.

4) *Lobe temporal*

Nous n'avons retrouvé aucune différence significative concernant les paramètres quantitatifs de perfusion DSC et DCE.

Nous retrouvons cependant une hypoperfusion ipsilatérale sur les paramètres semi-quantitatifs de la perfusion DCE (diminution de l'AUC et du Wash-in), compatible avec la physiopathologie d'hypoperfusion inter-critique précédemment décrit.

On retrouve également une hyperperméabilité en perfusion DCE (augmentation du Kep) compatible avec les données physiopathologiques.

Cette hypoperfusion et hyperperméabilité ipsilatérale persistent dans le groupe pharmacorésistant.

5) *Autres lobes et hémisphères*

Au niveau frontal, la diminution de la perméabilité ipsilatérale (diminution du K2) retrouvée est contradictoire avec les données physiopathologiques. Ce résultat est probablement en rapport avec le fait que les boîtes d'acquisitions en perfusion DSC et surtout DCE étaient de petites taille, et centrées sur les hippocampes, et donc ne couvraient pas la totalité de l'encéphale (notamment les lobes frontaux et pariétaux).

Concernant la **perfusion ASL**, nous n'avons retrouvé **aucun résultat significatif**, quelles que soit la modalité de perfusion et la région d'intérêts, que l'analyse soit sur la cohorte entière ou en sous-groupe. Ceci est probablement dû au fait que la **mauvaise résolution spatiale** (voxel de 3,8 x3, 8 mm et coupe de 6 mm d'épaisseur) ne nous a pas permis de relier l'ASL et la séquence morphologique dans l'espace MNI de façon satisfaisante, et de ce fait d'avoir une **mauvaise superposition de l'Atlas corticale avec la perfusion ASL**.

6) *Comparaison des index de latéralités entre les 2 groupes.*

L'absence de différence significative, quelle que soit la modalité de perfusion, peut s'expliquer par deux hypothèses :

- Les phénomènes de rupture de BHE et d'angiogenèse sont insuffisamment modifiés entre les deux groupes pour être mis en évidence
- Il existe une différence, pouvant être gommée par l'utilisation d'un index de latéralité.

C. Limites et perspectives

Les limites de notre étude sont :

Peu d'imagerie nucléaire a été réalisée chez nos patients. Celle-ci nous aurait permis de conforter les latéralités des patients définies par l'EEG, mais également les latéralités suspectées cliniquement et pour lesquelles aucune anomalie EEG n'était retrouvée (soit 12 patients que nous n'avons pas retenus lors de l'analyse).

L'absence de patients témoins, ceux-ci nous aurait permis de conforter le sens de variation des valeurs, en effet nous avons fait l'hypothèse dans l'interprétation de nos résultats que le sens de variation se faisait du côté ipsilatérale. On peut supposer qu'une hypoperfusion ipsilatérale soit en fait une hyperperfusion controlatérale.

Le faible nombre de chirurgies réalisées chez nos patients, celles-ci nous auraient permis de confirmer la bonne latéralisation du foyer épileptique sur l'amélioration de la fréquence des crises dans le suivi des patients opérés.

L'utilisation d'une séquence ASL **2D pulsée** : la mauvaise résolution spatiale de celle-ci, et le fait d'avoir un TI fixe à 1600 ms quand on connaît son importance dans l'interprétation des résultats et les facteurs pouvant l'influencer (âge, poids, sténose

vasculaire), sont probablement responsables de l'absence de résultats retrouvée sur cette séquence.

L'**utilisation d'un atlas anatomique**, toujours imparfait, potentiellement source d'effet de volume partiel dans l'extraction des données perfusionnelles.

Une **nouvelle extraction de données** est prévue :

- au niveau hippocampique : en ne prenant en compte que la **tête de l'hippocampe**.
- au niveau cortical : via une **segmentation automatique** (Morphobox) réalisée en collaboration avec l'équipe Siemens de Lausanne.

Celle-ci devrait nous permettre de retrouver les résultats de la littérature au niveau hippocampique, et de peut-être démasquer de nouvelles régions d'intérêt, dans le but de localiser le foyer épileptique.

La dernière étude d'envergure (56) semble montrer que l'imagerie de perfusion en phase post-critique semble avoir plus d'avenir sur la précision et la fiabilité de localisation du foyer épileptique, mais reste difficilement applicable en pratique clinique compte tenu de la disponibilité de l'IRM et de la nécessité d'obtenir une imagerie IRM en urgence (réalisé dans les 90 minutes après le début de la crise dans cette étude), laissant une place d'intérêt à l'imagerie inter-critique en pratique clinique.

V. CONCLUSION

Cette étude multiparamétrique en période inter-critique, nous a permis de sélectionner des paramètres d'intérêt, parahippocampique et insulaire, concordant entre différentes modalités de perfusion étudiées (DSC et DCE), qui seront inclus dans un modèle SVM pour établir un score prédictif de latéralisation.

Elle n'a pas été en capacité de mettre en évidence de modifications perfusionnelles au niveau hippocampique, cependant une nouvelle extraction de données centrée sur la tête de l'hippocampe devra être évaluée et permettrait de retrouver des résultats concordant avec la littérature.

De même, l'optimisation de la résolution spatiale et du rapport signal sur bruit sur de la séquence ASL (par l'utilisation de séquence 3D pseudo continu et multi temps d'inversion), ainsi que de la résolution spatiale et temporelle de la perfusion DCE, devra être évaluée et permettrait de pallier aux limites de notre étude.

VI. BIBLIOGRAPHIES

1. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*. 2002 Apr;11 Suppl A:306–14; quiz 315–6.
2. Picot M-C, Baldy-Moulinier M, Daurès J-P, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1230–8.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069–77.
6. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42.
7. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy [Internet]. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012 [cited 2018 Aug 21]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ert/2012/630853/>
8. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1256–62.
9. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993 Dec;34(6):774–80.
10. Hamelin S, Depaulis A. Revisiting hippocampal sclerosis in mesial temporal lobe epilepsy according to the “two-hit” hypothesis. *Rev Neurol (Paris)*. 2015 Mar;171(3):227–35.
11. Physiopathology Of Epilepsy: What Could The Participation Of glia Be In The Constitution Of Human Temporal Lobe Epilepsy? (pp. 59-78) [Internet]. [cited 2018 Sep 24]. Available from: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=1424
12. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Lerner Natoli M. La neurogénèse dans le cerveau adulte : de l'effondrement des dogmes vers de nouvelles thérapies ? *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Dec;160(12):1150–8.
13. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jan;7(1):31–40.

14. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy [Internet]. [cited 2018 Aug 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710311/>
15. Ghosh C, Puvenna V, Gonzalez-Martinez J, Janigro D, Marchi N. Blood-brain barrier P450 enzymes and multidrug transporters in drug resistance: a synergistic role in neurological diseases. *Curr Drug Metab*. 2011 Oct;12(8):742–9.
16. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007 Apr;48(4):732–42.
17. Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg? *Epilepsia*. 2011 Oct;52 Suppl 8:19–20.
18. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*. 2013 Dec;19(12):1584–96.
19. Coulter DA, Eid T. Astrocytic regulation of glutamate homeostasis in epilepsy. *Glia*. 2012 Aug;60(8):1215–26.
20. Cacheaux LP, Ivens S, David Y, Lakhter AJ, Bar-Klein G, Shapira M, et al. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2009 Jul 15;29(28):8927–35.
21. Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, et al. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain J Neurol*. 2007 Feb;130(Pt 2):535–47.
22. Friedman A, Kaufer D, Heinemann U. Blood-brain barrier breakdown-inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009 Aug;85(2–3):142–9.
23. David Y, Cacheaux LP, Ivens S, Lapilover E, Heinemann U, Kaufer D, et al. Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis? *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2009 Aug 26;29(34):10588–99.
24. van Vliet EA, da Costa Araújo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain J Neurol*. 2007 Feb;130(Pt 2):521–34.
25. Marchi N, Fan Q, Ghosh C, Fazio V, Bertolini F, Betto G, et al. Antagonism of peripheral inflammation reduces the severity of status epilepticus. *Neurobiol Dis*. 2009 Feb;33(2):171–81.
26. Rigau V, Morin M, Rousset M-C, de Bock F, Lebrun A, Coubes P, et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain J Neurol*. 2007 Jul;130(Pt 7):1942–56.
27. Kilic E, Kilic U, Wang Y, Bassetti CL, Marti HH, Hermann DM. The phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway mediates VEGF's neuroprotective activity and induces blood brain barrier permeability after focal cerebral ischemia. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2006 Jun;20(8):1185–7.

28. Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol.* 2006 Nov;8(11):1223–34.
29. Takenaga Y, Takagi N, Murotomi K, Tanonaka K, Takeo S. Inhibition of Src activity decreases tyrosine phosphorylation of occludin in brain capillaries and attenuates increase in permeability of the blood-brain barrier after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Jun;29(6):1099–108.
30. Marchi N, Betto G, Fazio V, Fan Q, Ghosh C, Machado A, et al. Blood–brain barrier damage and brain penetration of antiepileptic drugs: Role of serum proteins and brain edema. *Epilepsia.* 2009 Apr;50(4):664–77.
31. Löscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother.* 2005 Jan;2(1):86–98.
32. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EHW. The ketogenic diet in pharmaco-resistant childhood epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2015 Jun;15(6):621–8.
33. Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, Enerson BE, Drewes LR. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain. *Neurochem Int.* 2001 May;38(6):519–27.
34. Han H, Mann A, Ekstein D, Eyal S. Breaking Bad: the Structure and Function of the Blood-Brain Barrier in Epilepsy. *AAPS J.* 2017 Jul 1;19(4):973–88.
35. Bronen RA, Cheung G, Charles JT, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS, et al. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991 Oct;12(5):933–40.
36. Oppenheim C, Dormont D, Biondi A, Lehericy S, Hasboun D, Clémenceau S, et al. Loss of digitations of the hippocampal head on high-resolution fast spin-echo MR: a sign of mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Mar;19(3):457–63.
37. Baldwin GN, Tsuruda JS, Maravilla KR, Hamill GS, Hayes CE. The fornix in patients with seizures caused by unilateral hippocampal sclerosis: detection of unilateral volume loss on MR images. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 May;162(5):1185–9.
38. Meiners LC, Witkamp TD, de Kort GA, van Huffelen AC, van der Graaf Y, Jansen GH, et al. Relevance of temporal lobe white matter changes in hippocampal sclerosis. Magnetic resonance imaging and histology. *Invest Radiol.* 1999 Jan;34(1):38–45.
39. McNally KA, Paige AL, Varghese G, Zhang H, Novotny EJ, Spencer SS, et al. Localizing value of ictal-interictal SPECT analyzed by SPM (ISAS). *Epilepsia.* 2005 Sep;46(9):1450–64.
40. Luh WM, Wong EC, Bandettini PA, Hyde JS. QUIPSS II with thin-slice T1 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 1999 Jun;41(6):1246–54.

41. Perfusion par arterial spin labeling (ASL) : technique et mise en œuvre clinique - ScienceDirect [Internet]. [cited 2018 Sep 4]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211570613002944>
42. Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J, et al. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Aug;22(7):1334–41.
43. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Apr;27(4):859–67.
44. Warach S, Levin JM, Schomer DL, Holman BL, Edelman RR. Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by MR perfusion imaging. *Am J Neuroradiol*. 1994 May 1;15(5):965–8.
45. Leonhardt G, de Greiff A, Weber J, Ludwig T, Wiedemayer H, Forsting M, et al. Brain perfusion following single seizures. *Epilepsia*. 2005 Dec;46(12):1943–9.
46. MR measurement of regional relative cerebral blood volume in epilepsy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Aug 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194714>
47. Duvernoy HM, Cattin F, Risold P-Y. *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI* [Internet]. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013 [cited 2018 Aug 25]. Available from: <http://www.springer.com/us/book/9783642336027>
48. Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol*. 2003 Mar;53(3):413–6.
49. Eryurt B, Oner AY, Ucar M, Capraz I, Kurt G, Bilir E, et al. Presurgical evaluation of mesial temporal lobe epilepsy with multiple advanced MR techniques at 3T. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2015 Oct;42(5):283–90.
50. Interictal temporal hypoperfusion is related to early-onset temporal lobe epilepsy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635423>
51. Oner AY, Eryurt B, Ucar M, Capraz I, Kurt G, Bilir E, et al. pASL versus DSC perfusion MRI in lateralizing temporal lobe epilepsy. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2015 Apr;56(4):477–81.
52. Lim Y-M, Cho Y-W, Shamim S, Solomon J, Birn R, Luh WM, et al. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2008 Dec;82(2–3):183–9.
53. Cuéllar-Herrera M, Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jiménez F, Orozco S, et al. Evaluation of GABA system and cell damage in parahippocampus of patients with temporal lobe epilepsy showing antiepileptic effects after subacute electrical stimulation. *Epilepsia*. 2004 May;45(5):459–66.

54. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 1999 Sep;10(3):223–32.
55. Insular Cortex and Insular Epilepsy | Insight Medical Publishing [Internet]. [cited 2018 Sep 14]. Available from: <http://www.jneuro.com/neurology-neuroscience/insular-cortex-and-insular-epilepsy.php?aid=6505>
56. Gaxiola-Valdez I, Singh S, Perera T, Sandy S, Li E, Federico P. Seizure onset zone localization using postictal hypoperfusion detected by arterial spin labelling MRI. *Brain J Neurol*. 2017 Nov 1;140(11):2895–911.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Objectif : Cette étude prospective est réalisée chez des patients adultes présentant une épilepsie temporale. Les objectifs sont 1) de latéraliser le foyer épileptique durant la phase inter-critique par une étude en imagerie IRM multimodale des modifications perfusionnelles (hémodynamique et perméabilité), 2) de rechercher des différences sur ces paramètres entre sujets présentant une épilepsie pharmacosensible ou pharmacorésistante.

Méthode : Soixante-deux sujets adultes présentant une épilepsie temporale ont été répartis en deux groupes (29 patients pharmacosensibles et 33 pharmacorésistants). Les valeurs moyennes des volumétries hippocampiques et des différents paramètres perfusionnels (ASL, DSC et DCE) sont comparées entre côté ipsilatéral et controlatéral au foyer épileptique, en analyse régionale (hippocampique, parahippocampique, lobaire, et hémisphérique), puis les index de latéralité de ces différents paramètres sont comparés entre les deux groupes.

Résultats : Une hyperperfusion et une hyperperméabilité relative sont identifiées ($p < 0.05$) au sein du gyrus parahippocampique ipsilatéral au foyer épileptique. Une hypoperfusion relative est identifiée au sein de la région insulaire ipsilatérale au foyer épileptique. Aucune différence des paramètres de perfusion n'est identifiée à hauteur des hippocampes entre côté ipsilatéral et controlatéral. Concernant la comparaison d'index de latéralité entre les deux groupes, aucune différence significative n'est retrouvée.

Conclusion : Cette étude a permis d'identifier les paramètres d'intérêt (valeurs régionales de perfusion dans les régions parahippocampique et insulaire) qui seront inclus dans un modèle SVM pour établir un score prédictif de latéralisation.

MOTS-CLEFS :

Épilepsie du lobe temporale, imagerie par résonance magnétique, imagerie de rehaussement, cartographie cérébrale, barrière hémato-encéphalique, épilepsie pharmacorésistante, flux sanguin, gyrus parahippocampique.