



HAL
open science

Étude des facteurs pronostiques de la chirurgie de l'épilepsie, basée sur la quantification du signal SEEG

Tanguy Madec

► **To cite this version:**

Tanguy Madec. Étude des facteurs pronostiques de la chirurgie de l'épilepsie, basée sur la quantification du signal SEEG. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03430271

HAL Id: dumas-03430271

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03430271>

Submitted on 16 Nov 2021

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Etude des facteurs pronostiques de la chirurgie de l'épilepsie, basée sur la
quantification du signal SEEG**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 20 Octobre 2021

Par Monsieur Tanguy MADEC

Né le 10 février 1992 à Poissy (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARTOLOMEI Fabrice

Président

Madame le Docteur SCHOLLY Julia

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) CARRON Romain

Assesseur

Monsieur le Docteur LAGARDE Stanislas

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NEUROCHIRURGIE 4902

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

NUTRITION 4404

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

VALERO René (PU-PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLES Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

PLAN

1	INTRODUCTION	3
1.1	Bilan pré-chirurgical des épilepsies focales pharmaco-résistantes.....	5
	La phase non-invasive	5
	La phase invasive : exemple de la SEEG	6
1.2	Le concept des réseaux épileptogènes	8
	Le réseau épileptogène	8
	Le réseau de propagation.....	13
	Le réseau irritatif	14
	Les réseaux non impliqués	14
1.3	Quantification de la Zone Epileptogène.....	14
	1.3.1 Marqueurs intercritiques	15
	1.3.2 Marqueurs critiques	15
	L'Epileptogenicity Index	15
	1.3.3 Analyses en connectivité fonctionnelle.....	17
	La corrélation non linéaire h^2	18
	1.3.4 Analyses en connectivité effective	19
	Théorie des Graphes.....	19
	1.3.5 Connectivity Epileptogenicity Index	20
1.4	Objectifs de l'étude	20
2	MATERIELS ET METHODES	20
2.1	Patients.....	20
2.2	Données d'imageries	21
2.3	Enregistrement SEEG.....	21
2.4	Analyse du signal SEEG	22
	Repérage et sélection des contacts d'intérêt.....	22
	Le Connectivity Epileptogenicity Index	22
2.5	Définition et analyse des régions d'intérêt (ROI)	24
2.6	Analyses statistiques	25
	Recherche du meilleur seuil de l'épileptogenicité	25
	Performances de l'EI et du cEI comparés au devenir chirurgical	25

Taux de résection de la zone épileptogène.....	25
Precision et recall de l'EI et du cEI au regard de la résection.....	25
Corrélation du nombre de régions épileptogènes avec les paramètres cliniques.....	26
3.....	RESULTATS
.....	27
3.1 Caractéristiques cliniques.....	27
3.2 Estimation du seuil de l'épileptogénicité	27
3.3 L'étendu de la résection de la zone épileptogène et pronostic chirurgical	28
Taux de résection de la zone épileptogène.....	28
Nombre de régions non réséquées	30
Performances de l'EI et du cEI comparé à la résection chirurgicale	30
3.4 Corrélation entre l'étendue de la zone épileptogène et les paramètres cliniques.....	31
Corrélation avec le devenir post-chirurgical	31
Corrélation avec la durée de l'épilepsie	31
Corrélation entre la durée de l'épilepsie et le devenir chirurgical.....	32
Corrélation avec l'imagerie structurale.....	33
4.....	DISCUSSION
.....	34
4.1 L'étendue de la résection de la zone épileptogène et le devenir chirurgical	34
4.2 L'étendue de la zone épileptogène, le pronostic chirurgical et la durée de l'épilepsie.....	35
4.3 Aspects méthodologiques et limitations.....	37
5.....	Conclusions
.....	38
6.....	BIBLIOGRAPHIE
.....	38

ABREVIATIONS

EZ : Epileptogenic Zone (réseau de la zone épileptogène)

PZ : Propagation Zone (réseau de la zone de propagation)

IZ : Irritative Zone (réseau de la zone irritative)

NIZ : Non Implicated Zone (réseau de la zone non impliquée)

FC : Functional Connectivity (connectivité fonctionnelle)

EI : Epileptogenicity index

cEI : Connectivity Epileptogenicity Index

SEEG : Stéréo-Electro-EncéphaloGraphie

SF : Seizure-Free (libre de crise)

NSF : Non Seizure-Free (non libre de crise)

1 INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique qui touche plus de 50 millions de personnes à travers le monde¹. Elle est définie comme une famille de maladies dont le point commun est une prédisposition du cerveau à engendrer des crises épileptiques.

Le processus de l'épileptogenèse est conceptualisé comme résultant d'un déséquilibre entre les activités excitatrices et inhibitrices au sein d'un réseau neuronal, de sorte qu'il devienne susceptible de générer d'une manière excessive, une activité électrique rythmique et hypersynchrone, qui, lorsqu'elle est maintenue, perturbe le fonctionnement neuronal normal et est capable de se propager à d'autres réseaux neuronaux².

Dans le cas des épilepsies dites généralisées, la décharge critique implique d'emblée l'ensemble du cortex cérébral, avec une mise en jeu des boucles thalamo-corticales bilatérales.

Dans le cas des épilepsies focales, les décharges critiques impliquent des circuits neuronaux limités à une ou plusieurs régions au sein d'un lobe voire d'un hémisphère .

Les épilepsies sont grevées d'une surmortalité non négligeable (risque relatif de 1,4 et 3,6 par rapport à la population générale) par divers mécanismes : mort subite dans l'épilepsie (SUDEP), état de mal épileptique, blessures, noyade, suicide, etc...³.

Mais les épilepsies sont également associées à une morbidité élevée et à de multiples comorbidités :

un épileptique sur deux est affecté par au moins une comorbidité, soit huit fois plus que la population générale ⁴ : il peut s'agir des conséquences des crises (traumatismes physiques ou psychiques..), de la iatrogénie des traitements anti-épileptiques (allergies, effets indésirables thérapeutiques...) ou des entités ayant des bases physiopathologiques ou génétiques communes avec l'épilepsie (migraine, trouble dépressif..)

D'un point de vue épidémiologique :

- 1% de la population humaine (65 millions) est touchée par l'épilepsie, et 10% de l'humanité fera au moins une crise épileptique dans sa vie. Il s'agit de la pathologie neurologique la plus fréquente après les migraines.

- 60% des épilepsies sont focales,

- 30% des épilepsies (21,5 millions des patients) sont dites pharmaco-résistantes, c'est-à-dire des épilepsies faisant face à « l'échec de deux antiépileptiques bien tolérés, choisis et utilisés de façon appropriée (qu'il s'agisse de monothérapies ou d'associations) pour obtenir une absence durable de crises »⁵.

Bien que les patients atteints d'une épilepsie focale pharmaco-résistante représentent une minorité, il s'agit tout de même de 11,7 millions des patients épileptiques dans le monde, dont l'existence est rendue la plus difficile. Les épilepsies pharmaco-résistantes ont un impact sociétal économique majeur : dans l'étude de Begley et al.⁶, menée aux États-Unis, les patients stabilisés (67,4 % de la population étudiée) ne représentent que 14,4 % des coûts directs et indirects liés à l'épilepsie, tandis que les 8,7 % de patients chez qui persistent des crises fréquentes sont à l'origine de 58,5 % des coûts.

Pour ces patients, un traitement interventionnel, chirurgical, devient la meilleure option, la seule potentiellement curative.

Les différentes techniques chirurgicales développées ont largement montré leur efficacité : dans une revue de la littérature, West et al. ⁷ ont retrouvé que sur 16.756 patients opérés, 64 % (13.5-92.5%) ont présenté une évolution favorable après la chirurgie.

Cependant, les chirurgies de l'épilepsies ne sont pas dénuées de risques. Dans certains cas, les patients peuvent garder des séquelles, tout en restant épileptiques : après une chirurgie résective, des complications neurologiques majeures, c'est à dire ne disparaissant pas complètement dans les trois mois, ont été observées chez 4 à 7 % des patients, la plus fréquente étant un déficit visuel majeur ou une atteinte de la mémoire verbale, tandis que la mortalité péri-opératoire atteint 0 à 4 % des chirurgies d'épilepsie du lobe temporal et 1 à 2 % des chirurgies extra-temporales ⁸.

La décision, d'une part d'une indication chirurgicale ou d'une éventuelle approche non-pharmacologique alternative (neuromodulation – VNS, DBS..) doivent être soigneusement évaluées par des équipes expertes.

Il s'agit d'une tâche complexe, hautement technique, prérequis indispensable à toute chirurgie.

L'objectif de l'évaluation pré-chirurgicale est donc double ⁹:

- 1- identifier le plus précisément possible les régions cérébrales à l'origine des crises, avec pour objectif leur résection
- 2- réaliser une cartographie fonctionnelle visant à éviter ou limiter tout déficit neurologique invalidant pour le patient

1.1 Bilan pré-chirurgical des épilepsies focales pharmaco-résistantes

La neurochirurgie est une discipline très ancienne. On a retrouvé des crânes préhistoriques portant des stigmates de trépanation, semblant bien différenciés d'un trauma, avec cicatrisation des berges et netteté des bords.

La chirurgie moderne de l'épilepsie au sens où on l'entend désormais, est plus communément datée à la fin du XIXe siècle en Angleterre. La description de la somatotopie et des crises à expression motrice par Hughlings Jackson permit en 1886 à Victor Horsley d'opérer pour la première fois des patients avec une épilepsie « Jacksonienne », au niveau de la région du cortex sensorimoteur avec des suites opératoires rapportées favorables.

Penfield et Jasper, dès 1954 à Montréal, ont développé la technique d'électrocorticographie. Ils proposent à leurs patients une intervention en deux temps : le premier exploratoire, le second d'exérèse corticale. Une fois le volet crânien réalisé, le patient étant éveillé sous analgésie, ils enregistrent, directement de la surface corticale, les anomalies paroxystiques intercritiques (pointes, pointes-ondes) et tentent de reproduire le début des crises par des stimulations du cortex. Ces stimulations corticales servent aussi à réaliser un mapping fonctionnel. Munis de ces données, ils pratiquent une résection de la "zone irritative" correspondant à des régions qui génèrent ces anomalies paroxystiques, et de la zone où la stimulation entraîne le début des crises, en évitant de toucher aux régions fonctionnelles.

En parallèle, à partir de fin des années 1950, à Paris, St Anne, Jean Bancaud et Jean Talairach développent une approche diagnostique basée sur le raisonnement anatomo-électroclinique, théorisent la Zone Epileptogène (EZ) et portent une audacieuse innovation technique en matière de l'exploration préchirurgicale de l'épilepsie : la Stéréo-électroencéphalographie (SEEG), sur laquelle nous allons revenir plus loin.

Depuis, le nombre de patient opérés, ne fait que croître de manière exponentielle : il a ainsi été multiplié par 3 entre 1985 et 1990 aux USA, parallèlement au nombre de centres capables de pratiquer cette intervention : d'un seul à Paris de 1956 à 1980, on en compte actuellement près d'une vingtaine en France¹⁰. La chirurgie de l'épilepsie est devenue une thérapie acceptée, sûre et efficace.

La phase non-invasive

Le bilan dit de 'phase 1' regroupe toutes les techniques non-invasives de repérage de la zone épileptogène, i.e. les régions du cerveau étant à l'origine des crises.

Il rassemble, de manière non exhaustive :

- Une partie clinique, avec un interrogatoire détaillé et centré sur la sémiologie des crises et l'histoire de maladie, ainsi qu'un examen neurologique approfondi ;
- Une partie neuropsychologique, à la recherche de déficits cognitifs pouvant orienter vers les régions atteintes mais également des arguments en faveur d'une réorganisation fonctionnelle et du potentiel de neuroplasticité en vue du pronostic fonctionnel post-opératoire ;
- Une partie d'imageries morphologiques (IRMc) à la recherche d'anomalies structurales épileptogènes (dysplasies, sclérose hippocampique...) mais également permettant l'étude précise de l'anatomie du patient, indispensable à la phase II et à l'acte chirurgical ;
- Une partie d'imageries métaboliques et fonctionnelles (PET-18FDG, SPECT, IRMf...), à la recherche des zones d'hypométabolisme qui orientent vers la zone épileptogène et ses réseaux de propagation¹¹, mais aussi pour dresser une cartographie fonctionnelle (ex :

évaluer la dominance hémisphérique pour le langage, mapping des aires motrices primaires)¹² ;

- Et surtout l'analyse des crises et des périodes intercritiques en vidéo-électroencéphalographie (vidéo-EEG), pierre angulaire de cette phase, avec un paradigme : le corrélat anatomo-électro-clinique.

L'analyse dynamique de la sémiologie électro-clinique oriente sur une probable origine et la propagation des crises. Les pointes enregistrées sur l'EEG inter-critique de surface contribuent par ailleurs à établir la latéralité et la prédominance lobaire du processus épileptique. Ces observations peuvent encore être affinées par la Magnétoencéphalographie (MEG) et/ou par l'EEG haute-résolution, permettant une localisation spatiale plus précise des sources des anomalies paroxystiques.

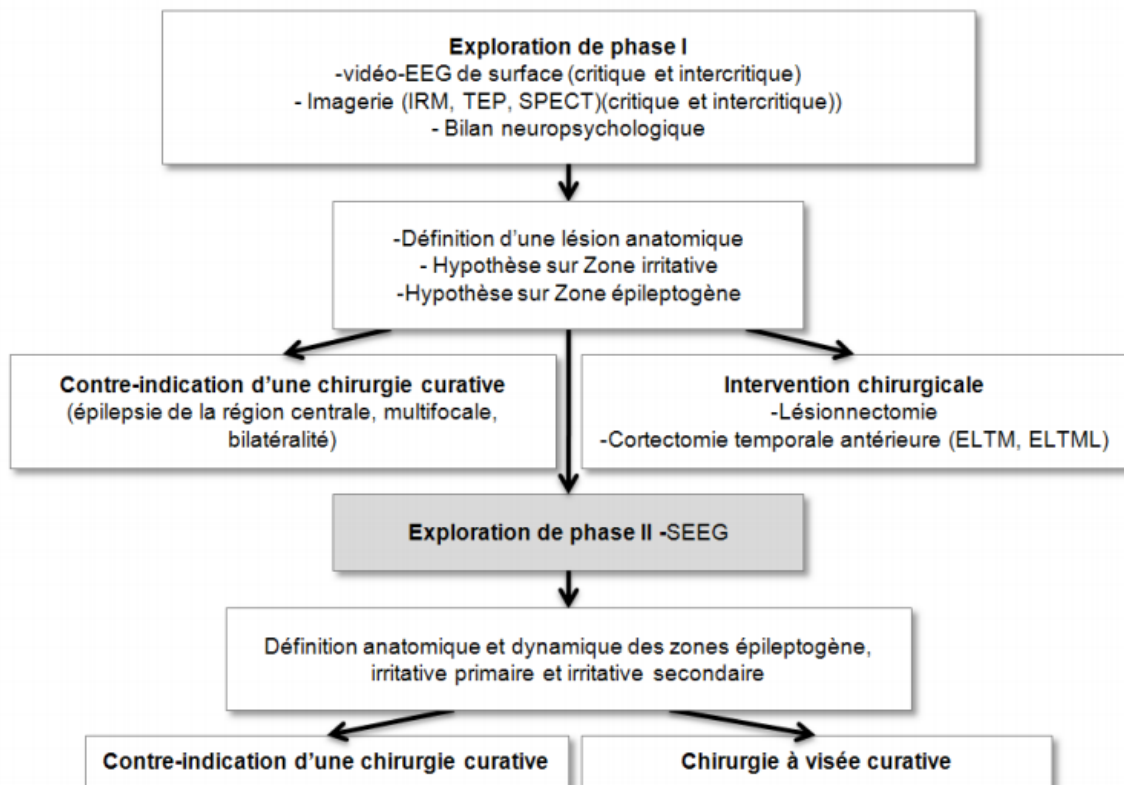


Figure 1 Déroulement du bilan pré-chirurgical d'une épilepsie partielle.

Adapté de (Bartolomei, Guye et al. 2002)

Ces explorations permettent ensuite d'émettre l'hypothèse concernant la topographie de la zone épileptogène et du réseau de propagation. Dans les épilepsies mésiotemporales lésionnelles, les explorations de phase I sont, dans la majorité des cas, suffisantes pour établir ces corrélations de manière fiable en vue d'un geste chirurgical standardisé qui sera alors proposé directement. Cependant en cas de nécessité d'explorations supplémentaires, une phase invasive est alors discutée.

La phase invasive : exemple de la SEEG

La phase 2 est dite 'invasive', et correspond à l'enregistrement EEG intracérébral.

On en distingue plusieurs techniques selon le type d'électrodes utilisées :

- les grids et strips basées sur les électrodes sous-durales
- les électrodes placées à travers le foramen ovale

- la SEEG (basée sur l'implantation des électrodes profondes)
- une combinaison des électrodes profondes et sous-durales

Intéressons-nous en particulier à la SEEG, dont la naissance remonte à 1965, à Paris, St Anne, sous l'égide de Jean Bancaud et Jean Talairach.

La Stéréo-Electro-Encéphalographie consiste en l'implantation de plusieurs électrodes intracérébrales de manière stéréotaxique afin d'enregistrer différentes régions du cerveau. Elle permet d'atteindre et d'échantillonner de manière simultanée, les régions profondes de l'encéphale comme les structures mésiales temporales ou le thalamus, les sillons et les différentes régions corticales de deux hémisphères ce qui lui confère son principal avantage sur les différentes techniques d'enregistrement sous-dural.

La base du concept repose sur l'idée qu'un ensemble de régions cérébrales connectées est impliqué dans l'organisation primaire des crises plutôt qu'un foyer limité à une région cérébrale unique (à cette époque, il faut le rappeler, l'évaluation préchirurgicale des épilepsies partielles était dominée par l'enregistrement électrocorticographique des pointes intercritiques¹³).

L'idée novatrice est que la sémiologie des crises focales apporte des informations cruciales quant aux régions impliquées dans la crise, et que par une analyse rigoureuse, il est possible d'identifier les régions dans lesquelles les décharges épileptiques se produisent. Nous reviendrons sur le cadre théorique qui l'accompagne dans la partie suivante.

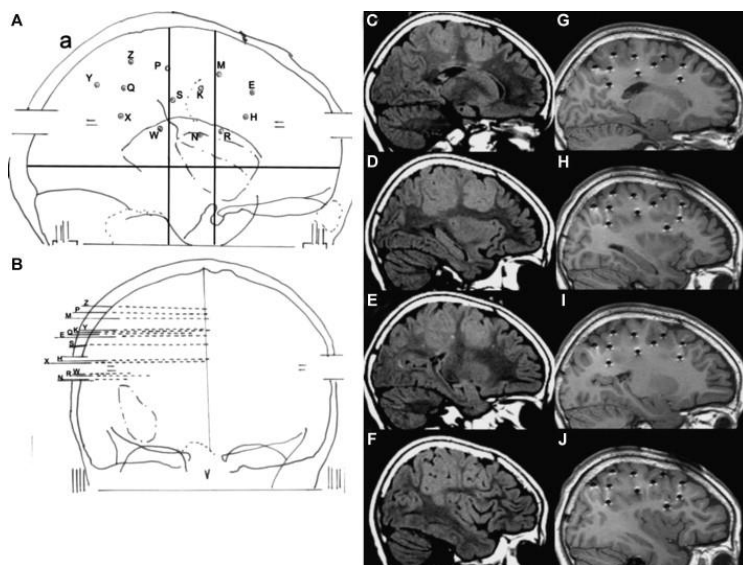


Figure 2. A gauche, schéma de SEEG par Jean Bancaud. A droite IRM post-implantation mettant en évidence les électrodes. L'enregistrement simultané en SEEG permet la mise en évidence, pour la première fois, de multiples structures corticales et sous-corticales, impliquées simultanément lors des crises. Tiré de Cossu et al. ¹⁴

Après un certain délai de compréhension par la communauté épileptologique, l'exploration par SEEG est devenue de plus en plus répandue à travers le monde. C'est désormais devenu une technique maîtrisée : dans une grande série de 500 procédures SEEG consécutives, le taux de complications majeures était de 2 à 4 %, dont 1 à 0 % d'hémorragies intracrâniennes et un décès ¹⁵.

Cette tendance récente vers une utilisation plus large de la SEEG reflète aussi probablement l'évolution des indications pour l'évaluation préchirurgicale, avec des cas extra-temporaux et IRM-négatifs de plus en plus observés dans différents centres de chirurgie de l'épilepsie dans le monde.¹⁶

Actuellement, un grand nombre d'indications sont retenues pour cette explorations. En France, elles ont été formalisées dans des guidelines nationales¹⁷. On y retrouve de manière non exhaustive la recherche de confirmation de l'hypothèse principale émise lors de la phase non-invasive, l'explorations des zones sulcales, d'hétérotopies, de dysplasies corticales, ou l'aide à l'établissement d'une stratégie chirurgicale.

Au-delà d'un outil diagnostique puissant, la SEEG offre également la possibilité d'une approche thérapeutique mini-invasive des thermocoagulations, permettant d'effectuer des cautérisations très précises de régions cérébrales établies comme épileptogènes¹⁸.

En pratique, l'exploration SEEG est réalisée à l'aide d'électrodes intracérébrales à contacts multiples (Dixi Medical ou Alcis dans notre centre), consistant en 10-15 contacts de 2 mm de long, 0,8 mm de diamètre, espacés de 1,5 mm,¹⁹ et dont le choix d'implantation est dicté par les données de la phase non-invasive. Le recueil des données en SEEG se fait de façon concomitante à l'enregistrement vidéo continu. Cette approche permet de confronter les signes cliniques aux activités électriques cérébrales.

Cependant, l'échantillonnage spatial limité à environ 1.5cm autour de chaque contact SEEG est la limitation principale de la SEEG. Le nombre d'électrodes implantées est de plus nécessairement limité à certaines régions, ce qui ne permet pas évidemment une analyse globale « cerveau-entier » ; en comparaison avec des techniques de neuroimagerie comme l'IRM, l'EEG haute-résolution, ou la MEG.

La lecture des tracés de SEEG et leur analyse au regard des corrélation anatomo-électro-cliniques a récemment été implémenté par l'apparition de nouveaux outils d'analyse quantitative de signal, que nous allons développer désormais.

1.2 Le concept des réseaux épileptogènes

Au cours des cinquante dernières années, la chirurgie de l'épilepsie a considérablement évolué, bénéficiant des progrès de la neuro-imagerie ou du traitement de signal.

Cette évolution technologique a accompagné une évolution conceptuelle et théorique majeure de la chirurgie de l'épilepsie. On notera au passage le caractère indissociable des techniques et du concept, qui se nourrissent l'une l'autre.

Le réseau épileptogène

Parmi les premières définitions de la zone épileptogène, on citera celle de Penfield et Jasper. On y retrouve la notion de 'focus' à l'origine des crises, volontiers organisé autour d'une lésion.

Ainsi dans une lettre¹³, Penfield lui-même a décrit sa première rencontre avec Jasper ainsi : "*Il (Jasper) pouvait, disait-il, localiser le foyer d'une crise d'épilepsie par la perturbation des rythmes cérébraux à l'extérieur du crâne. J'en doutais, mais j'espérais que c'était vrai.* » Penfield a finalement été convaincu par Jasper qu'il était possible d'identifier le site d'origine de la crise d'un patient, même entre deux crises, en enregistrant l'EEG à travers le crâne non ouvert (c'est-à-dire en étudiant la localisation des décharges épileptiques **interictales**), et qu'il était également possible d'affiner

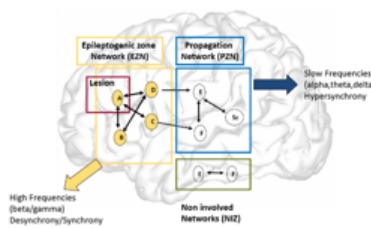
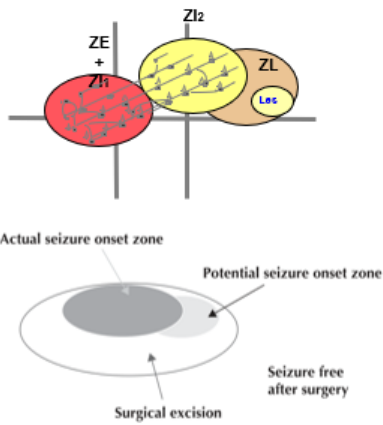
cette localisation en enregistrant l'activité cérébrale directement à partir de la surface exposée pendant la neurochirurgie. Par la suite, cette évaluation introduira également les stimulations électriques corticales per-opératoires. On insiste sur le côté résolument 'électrophysiologique' de la démarche, et la vision très localisatrice du 'foyer' épileptique, la plupart du temps en rapport avec une lésion anatomique.

A l'inverse, à Sainte-Anne dans les années soixante, Jean Bancaud et Jean Talairach avaient très précocement remarqué que la distribution des anomalies paroxystiques ne respectait pas nécessairement les limites anatomiques : les crises peuvent naître de régions distantes de la lésion et distinctes de celle(s) générant un maximum de pointes¹⁵²⁰. Ils conceptualisent ainsi les premiers la notion de 'zone épileptogène', comme étant le « site d'origine et d'organisation primaire des crises épileptiques »²¹. Le fondement de toute leur méthode, qui reste valide encore aujourd'hui, repose sur le principe dit des « **corrélations anatomo-électrocliniques** », à savoir que la symptomatologie clinique critique d'une crise épileptique partielle ne peut être que le reflet de l'évolution spatio-temporelle de la décharge épileptique intracérébrale²⁰. C'est donc bien l'enregistrement des crises qui est primordial. Cette élaboration conceptuelle est indissociable d'une innovation méthodologique très complète : la stéréo-électroencéphalographie (SEEG), dont le but est d'étudier, pour chaque patient, la **dynamique spatio-temporelle des décharges épileptiques**, en corrélation avec la sémiologie clinique, et avec un haut degré de précision neuroanatomique. Ainsi, la notion d'un réseau de la zone épileptogène est née de la méthode même de la SEEG, longtemps avant l'aire actuelle de la neuroimagerie par IRM et des techniques du traitement du signal¹².

Bancaud et Talairach associent par ailleurs à la zone épileptogène le concept de la Zone Irritative (où siègent les pointes), et de la Zone Lésionnelle (où siègent les ondes lentes et les altérations majeures du rythme de fond).

Par la suite, la définition des différentes zones a encore évolué, tandis que d'autres définitions ont été proposées, notamment pour rendre compte de toutes les informations qu'apportent aujourd'hui les différentes **méthodes de localisation** disponibles. Ainsi, selon Carreno et Lüders, cinq zones corticales peuvent être déterminées selon les outils utilisés : la zone irritative, la zone de début des crises, la zone symptomatogène, la lésion épileptogène et la zone de déficit fonctionnel²².

A noter que l'école nord-américaine définit l'EZ comme 'les régions corticales minimales nécessaires à retirer pour supprimer les crises'²³. Bien que pragmatique, cette définition se base plus volontiers sur le résultat chirurgical à postériori que sur des critères pronostiques (l'étendu et le gradient de l'épileptogénicité), mesurables par l'évaluation préchirurgicale.



Jasper (1954):

“sporadic spikes discharges constituted the most common form of epileptic discharge seen in objectively **verified epileptogenic lesions of the cortex**”

Bancaud & Talairach (1966)

“relations between the area of a lesion, an **irritative zone** and the **epileptogenic zone** meet with considerable difficulties”

Lüders 2006

“the epileptogenic zone is the sum of the actual ictal-onset zone and the potential ictal-onset zone”

Bartolomei (2017)

“Hierarchic subnetwork [...] engaged in epileptic activity genesis/propagation ”



Figure 3. Illustration de l'évolution des concepts de réseaux épileptogènes (reproduit avec l'aimable autorisation du Pr Fabrice Bartolomei)

Cependant, malgré la complexité et sophistication croissante des moyens diagnostiques mis en œuvre pour le bilan pré-chirurgical, le taux de patients libres de crises après chirurgie ne montre qu'une modeste amélioration sur ces 20 dernières années²⁴. Cette observation est encore moins favorable pour les cas requérant une exploration intra-cérébrale, ainsi que retrouvé dans la publication d'une série chirurgicale récente de SEEG des groupes de Marseille et de Milan, qui rapportaient entre 54 et 59% de patients libres de crises après chirurgie²⁵. Cet effet de plafonnement rend compte de la nécessité de considérer qu'il **n'existe pas de délimitation claire entre les différentes zones mais plutôt un gradient d'épileptogénicité**. Et en effet, il a par exemple été mis en évidence depuis un moins bon résultat post-chirurgical chez les patients ayant un couplage fonctionnel plus élevé dans la zone non impliquée²⁶ ; ou chez les patients épileptiques une connectivité structurale affectée dans des régions pourtant éloignées de l'EZ²⁷.

Les travaux de recherche basée sur l'analyse visuelle puis quantitative du signal SEEG réalisée par l'équipe de Marseille sur les dernières décennies ont permis de développer un nouveau concept : celui de **réseaux épileptogènes**²⁸.

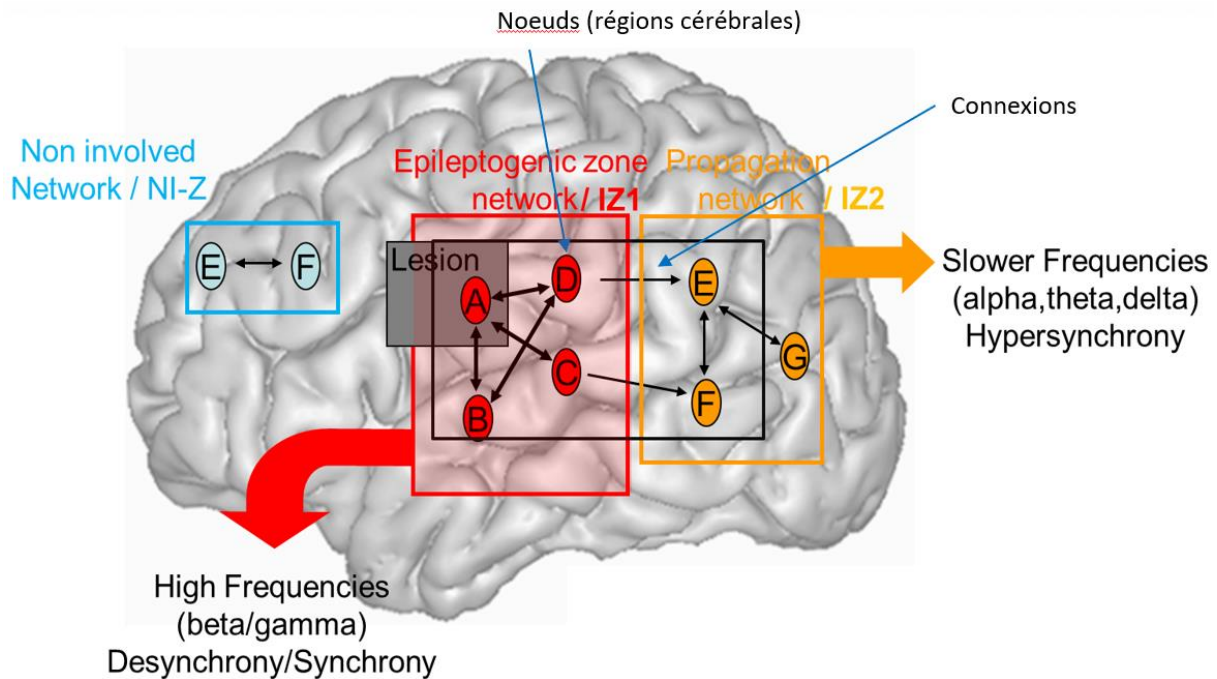


Figure 4. Illustration des différents réseaux épileptogènes. Tiré de Bartolomei et al. 2017²⁸

Ce concept décrit les réseaux des régions cérébrales impliquées dans la genèse et la propagation des crises selon une hiérarchie d'épileptogénicité et avec une spécificité anatomique propre. Comme illustré ci-dessus, les régions cérébrales appartenant aux différents sous-réseaux sont représentées par les nœuds, et les connexions entre elles par les arêtes les liant. L'EZ est constitué de régions hyperexcitables très connectées, capables de générer des crises, en particulier des activités rapides (dans la bande bêta/gamma) et caractérisées par un schéma de synchronisation-désynchronisation au moment de l'apparition de la crise. Une lésion épileptogène putative peut être un nœud du réseau EZ, mais le réseau n'y est pas nécessairement asservi. Le réseau de propagation est quant à lui constitué de régions moins épileptogènes qui sont activées lors des crises par l'EZ, et qui exprimeront généralement une décharge de fréquences plus lentes et d'une synchronie plus élevée que l'EZ. Enfin certaines régions ne sont pas impliquées lors de la propagation des crises (réseau non impliqué).

Généralement, la zone épileptogène est caractérisée par trois aspects majeurs au tracé SEEG :

- des patterns de transition interictal-ictal
- l'émergence de changements rythmiques et l'apparition de décharges rapide (tous deux exprimant un pattern électroencéphalographique distinct de déclenchement des crises²⁹).
- une extension spatiale donnée et un délai d'implication des différents nœuds de l'EZ

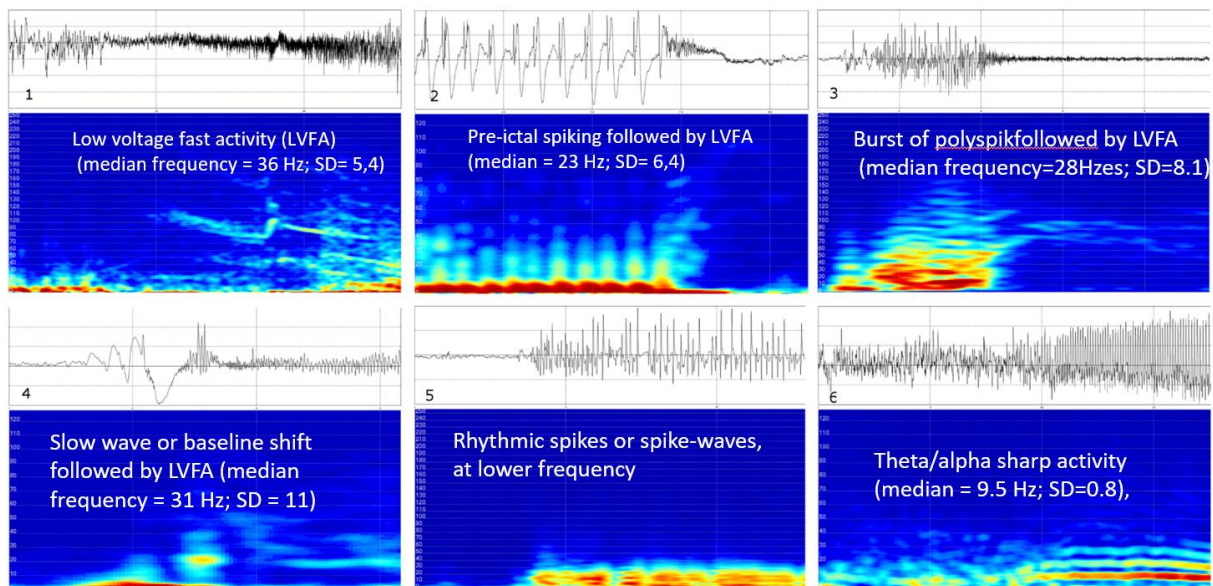


Figure 5. Illustration des différents patterns de début de crise. Tiré de Lagarde et al. 2016.²⁵

Concernant l'extension spatiale, deux types de situations peuvent s'observer : dans certains cas, l'EZ est effectivement limitée dans l'espace, selon la représentation classique du foyer épileptogène³⁰. Dans bien d'autres cas, la décharge épileptique implique plusieurs structures simultanément ou très rapidement²⁸, ce qui représente donc bien une organisation « en réseau » de l'EZ.

Pour ce dernier cas, Lagarde et al.¹² dégagent deux faisceaux d'arguments justifiant une organisation en réseau de la zone épileptogène. Premièrement, la mise en évidence de crises impliquant au moins 2 structures épileptogènes distinctes qui s'activent simultanément en début de crise : l'exemple le plus frappant est celui des épilepsies bitemporales³¹, mais des données similaires ont été retrouvées dans les épilepsies pariétales³², frontales³³ ou même occipitales³⁴, où des réseaux étendus et complexes sont souvent présents. Mais même dans les cas de lésions épileptogènes focales comme les dysplasies corticales focales, 60% des patients ont des structures épileptogènes à distance de la lésion³⁵. C'est également le cas dans les cavernomes³⁶. Deuxièmement, il est désormais établi que les crises d'épilepsie sont associées à des synchronisations anormales de structures distantes³⁷. On retrouve un processus dynamique présentant classiquement : une augmentation de la synchronie juste avant la crise³⁸, puis une diminution en début de crise³⁹, puis une réaugmentation pendant la phase de propagation et de termination⁴⁰. D'autres études ont montré que les paramètres de topologie du réseau épileptogène calculés grâce à la théorie des graphes sont modifiés juste avant et lors des crises (IN, OUT, Total strength, small-worldness)^{38,41}

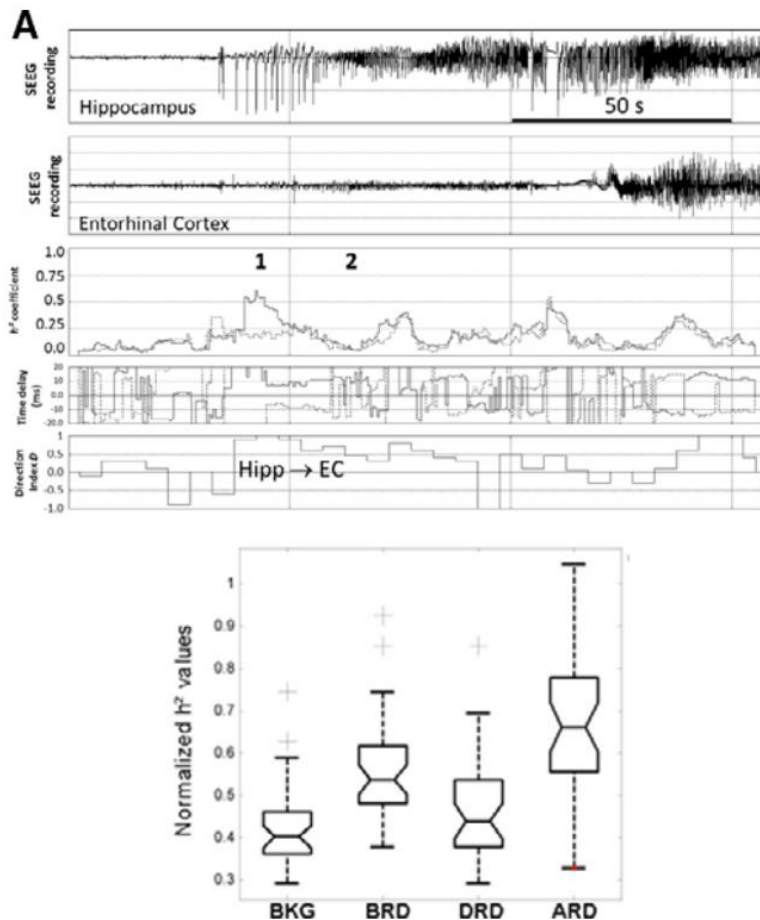


Figure 6. Les changements de connectivité durant les crises d'épilepsie en SEEG. L'analyse de l'évolution de la connectivité fonctionnelle (régression non linéaire h^2) lors d'une crise méso-temporale entre cortex entorhinal et hippocampe montre une augmentation de la synchronie durant la phase de pré-ictal spiking avec un hippocampe leader (1). Puis la décharge rapide est associée à une désynchronisation entre les structures (2), puis une réascension de la synchronie en fin de crise. Le boxplot illustre ce pattern de synchronisation/désynchronisation ictal. Il représente les valeurs de h^2 normalisées selon les périodes de crises méso-temporales : BKG = interictal ; BRD = avant la décharge rapide ; DRD = durant la décharge rapide ; ARD = après la décharge rapide. Adapté de (Bartolomei, Lagarde, Wendling, et al., 2017)

Le réseau de propagation

La propagation des crises d'épilepsies focales est un phénomène complexe qui ne correspond pas juste à la propagation de l'influx nerveux. En effet, les longs délais de propagation parfois observés sont probablement liés à des modifications biologiques plus lentes⁴². L'organisation des crises dépend sûrement aussi de la connectivité structurale des régions cérébrales impliquées³⁷. La propagation des crises est donc déterminée par les changements locaux d'excitabilité ainsi que la connectivité sous-jacente plutôt que par une simple conduction passive. La notion de la 'zone de propagation' telle que définie par Lagarde et al. fait référence à « un ensemble de régions moins épileptogènes, hors de la zone épileptogène [...], mais entraînés dans la crise par l'EZ, correspondant donc à un réseau de propagation ». ²⁸ Il s'agit donc de régions présentant une moindre *épileptogénicité*, se traduisant par une fréquence plus basse de la décharge critique et l'existence d'un *délat* de mise en jeu par rapport à la première modification critique observée au sein des structures de l'EZ.

A noter que la propagation des crises dans le cerveau est associée à d'importantes modifications de connectivité fonctionnelle. Ce phénomène a été étudié en particulier dans les crises temporales où il a été démontré que le thalamus joue un rôle important⁴³. Aussi, les changements les plus importants en termes d'augmentation de la synchronie des réseaux sont observés lors de la propagation des crises et de terminaison. Ces changements sont probablement en grande partie responsables de l'émergence des symptômes cliniques²⁸.

Le réseau irritatif

La zone irritative est définie comme l'ensemble des régions corticales produisant des pointes intercritiques²³. Cependant cette définition recouvre une grande variété de notions, car il faut tenir compte de la morphologie, de la prévalence des différentes anomalies interictales, de leur évolution pendant la durée de l'enregistrement ou de leur proximité avec la zone lésionnelle²³. Les pointes interictales peuvent présenter une distribution complexe, qui est généralement plus étendue que la zone épileptogène. De fait, il n'existe qu'une concordance limitée entre les structures les plus épileptogènes et celles générant un maximum de pointes (retrouvée dans environ 56% des cas et dans 75% des dysplasies corticales focales)⁴⁴. Dans ce contexte, la quantification de la distribution interictale peut grandement aider à l'interprétation. De ce point de vue, justement, il apparaît que l'organisation des pointes n'est pas que focale mais bien en réseau, et qu'elle est plus ou moins concordante avec le réseau épileptogène : Bourien et ses collaborateurs ont montré que chez les patients présentant une épilepsie méso-temporale, les pointes sont distribuées dans les structures méso-temporales, mais qu'il existe aussi chez la moitié des patients un réseau de pointes indépendantes dans les structures néocorticales⁴⁵. Une constatation similaire a été faite dans les épilepsies extra-temporales⁴⁶. L'existence de ces réseaux de pointes a également été mise en évidence en utilisant d'autres approches de localisation de source en EEG haute-résolution et en MEG⁴⁷.

Les réseaux non impliqués

Electrophysiologiquement, on considère qu'il s'agit des régions ne participant pas à l'initiation ni à la propagation des crises, et qui n'expriment pas d'hyperexcitabilité, telle que révélée par des anomalies intercritiques. Ces régions peuvent cependant tout à fait participer à des phénomènes cliniques pendant les crises : on retrouve par exemple un mécanisme de désynchronisation avec le réseau épileptogène entre le cortex orbito-frontal et l'amygdale lors du comportement émotionnel retrouvé dans certaines crises frontales⁴⁸. D'autres part de nombreuses études en IRM (structurales, mais aussi fonctionnelles et métaboliques) ont invariablement retrouvé des altérations structurelles et fonctionnelles bien au-delà des régions épileptogènes, affectant des régions non impliquées par les décharges ictales ni même touchées par les anomalies interictales^{27 49}.

1.3 Quantification de la Zone Epileptogène

La pierre angulaire de l'identification de la zone épileptogène est l'analyse du tracé EEG, de scalp ou intra-cérébral, en corrélation avec la sémiologie clinique. Mais définir la zone épileptogène peut s'avérer difficile en analyse visuelle, du fait de complexité de l'organisation spatiale et temporelle, avec une mise en jeu de plusieurs régions de manière rapprochée ou simultanée, ainsi que devant les caractéristiques fréquentielles pouvant être difficile à distinguer par l'œil, e.g. lors des décharges rapides et microvoltées²⁸: C'est pourquoi ces dernières années, des nouvelles approches d'analyses quantitative de signal EEG ont été développées, afin de compléter la seule analyse visuelle humaine.

1.3.1 Marqueurs intercritiques

Les pointes interictales sont un marqueur classique de l'épileptogénicité. Mais la valeur prédictive des pointes intercritiques quant à l'identification de la zone épileptogène est discutée. Il existe en effet des dissociations possibles entre les régions exprimant un nombre maximum de pointes et celles exprimant un maximum d'épileptogénicité dans un pourcentage significatif de cas (56% dans une série⁴⁴). Au cours des deux dernières décennies, d'autres marqueurs de l'activité interictale ont ainsi été proposés. Les recherches se sont principalement concentrées sur les oscillations de haute fréquence (HFO : High Frequency Oscillations). Ces oscillations de faible amplitude, comprises entre 80 et 500 Hz sont divisées en ripples (80-250 Hz) et en fast ripples (250-500 Hz). Bien que les ripples aient été retrouvés dans des conditions physiologiques, les fast ripples n'ont été découverts que dans les tissus épileptogènes⁵⁰. Cependant des études récentes ont remis en cause la confiance dans les HFO comme biomarqueur fiable de l'EZ : en effet, les HFO physiologiques et pathologiques ont des caractéristiques similaires qui rendent leur dichotomie délicate. En outre, les fast ripples, bien que très spécifiques de l'EZ, ne sont pas assez sensibles et la corrélation entre le résultat chirurgical et la quantité de générateurs de HFO réséqués a été difficile à reproduire dans une étude multicentrique⁵¹. Dans une revue, Roehri et al. concluaient que la quantification des HFO ne permettait pas de délimiter l'EZ plus précisément que la quantification des pointes⁵².

1.3.2 Marqueurs critiques

La plupart d'entre elles sont basées sur une analyse spectrale des signaux SEEG et notamment sur la détection du contenu haute fréquence (bandes bêta-gamma).

L'Epileptogenicity Index

Une des premières méthodes développées et celle dont le nombre de patients publiés est le plus important à ce jour est l'indice d'épileptogénicité (EI)¹⁹. L'indice d'épileptogénicité combine la quantification d'un rapport d'énergie des fréquences rapides (bêta/gamma) par rapport aux fréquences lentes et le délai d'implication de chaque région. Cet indice synthèse ainsi deux propriétés clés en un seul index : (i) la structure cérébrale enregistrée est-elle impliquée ou non dans la génération d'une décharge rapide ? et (ii) si elle est impliquée, cette décharge rapide est-elle retardée ou non par rapport aux décharges rapides générées par d'autres structures ?

Par conséquent, le calcul de l'indice d'épileptogénicité nécessite une étape préliminaire visant à détecter les décharges rapides dans les signaux SEEG pendant la transition vers la crise. La détection de changements brusques dans un signal aléatoire est un problème classique mais difficile en traitement du signal⁵³. La solution optimale à ce problème consiste (i) à construire une statistique (i.e. un 'marqueur') qui caractérise les changements à détecter dans le signal et (ii) à appliquer une procédure sur cette quantité visant à estimer les instants auxquels les changements se produisent, aussi précisément que possible. Dans notre cas, le changement spécifique à détecter dans le signal est l'apparition d'une oscillation rapide, dont la fréquence appartient typiquement à la bande beta ou gamma.

Par conséquent, une procédure en deux étapes a été conçue :

Etape 1 : définition d'une statistique qui repère les changements dans le signal

Etape 2 : utilisation d'un algorithme pour détecter les changements dans cette distribution.

En pratique, la première étape consiste en la définition d'une statistique qui augmente brusquement lorsque des oscillations rapides apparaissent dans le signal : celle-ci consiste en une quantité correspondant au ratio d'énergie du signal entre les bandes de fréquences hautes (β , γ) et basses (δ , α) du signal SEEG : Energy Ratio (ER).

Mathématiquement, si $x(t)$ est un signal SEEG, sa densité spectrale d'énergie $\hat{f}(w)$ est le carré de la magnitude de sa transformée de Fourier $X(w)$:

$$\hat{f}(w) = \frac{X(w) \cdot X^*(w)}{2\pi}$$

Où $\hat{f}(w)$ décrit comment l'énergie du signal $x(t)$ est distribuée en fréquence. L'intégrale de $\hat{f}(w)$ sur un intervalle de fréquence $[w_1, w_2]$ donne l'énergie de $x(t)$ dans la sous-bande de fréquence de w_1 à w_2 .

A partir de $\hat{f}(w)$ et de ces sous-bandes, on définit ER , : $ER = (E_\beta + E_\gamma) / (E_\alpha + E_\delta)$, où $E(\text{sous-bande}) = \int_{\text{sous-bande}} \hat{f}(w) dw$ et où 'sous-bande' désigne les sous-bandes de fréquence β , α , γ , δ .

En pratique, $x(t)$ est une série discrète (EEG numérisé) rapportée comme $x[n]$, $n = k \cdot \Delta T$, $k = 0, 1, \dots, N$ où ΔT est la période d'échantillonnage. $\hat{f}(w)$ est estimé sur une fenêtre glissante de durée D , en utilisant la méthode du périodogramme (i.e la moyenne du spectre discret obtenu de la Transformation Rapide de Fourier de $x[n]$). Ainsi, la statistique obtenue $ER[n]$ est temps-dépendante.

La deuxième étape consiste en la détection optimale de la décharge rapide.

$ER[n]$ augmente lorsque l'activité δ - α (qui est prédominante dans le signal SEEG de fond, interictal) se transforme en activité β - γ (qui est prédominante pendant les décharges rapides). En revanche, lorsque l'activité β - γ disparaît (à la fin de l'activité rapide et lorsque des rythmes thêta plus lents apparaissent dans la crise), on s'attend à ce que $ER[n]$ diminue. Ces changements dans la fréquence du signal SEEG sont reflétés par la valeur moyenne (dans le temps) de la quantité $ER[n]$

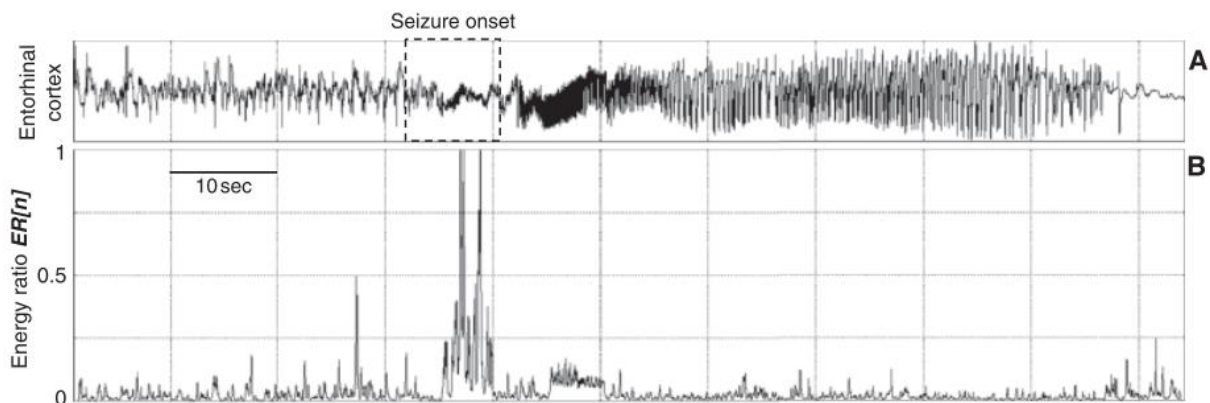


Figure 7. Extrait de Bartolomei et al. 2008¹⁹. (A) Signal SEEG enregistré dans le cortex entorhinal lors de la transition entre l'activité interictale et l'activité ictale. La méthode est basée sur la définition d'une statistique (ER : rapport de l'énergie du signal dans les bandes de haute et de basse fréquence) qui augmente brusquement lorsque des oscillations rapides apparaissent dans le signal (B).

Tout le défi désormais consiste à détecter ces changements brusques d'énergie. Un algorithme pour détecter les points de changement dans une quantité aléatoire a été proposé par Page (1954) et Hinkley (1970). L'idée principale de cet algorithme (également connu sous le nom d'"algorithme de la somme cumulée" ou "CUSUM") est d'effectuer un test sur la moyenne de la quantité à analyser (dans notre cas, la quantité $ER[n]$). L'algorithme fournit un temps de détection pour chaque structure cérébrale impliquée dans la génération d'une décharge rapide. Afin de prendre en compte les différents moments auxquels les décharges rapides se produisent pendant le développement de la crise, nous définissons arbitrairement le premier temps de détection comme le temps de référence N_0 .

Ensuite, pour chaque signal EEG enregistré à partir de la structure cérébrale, nous définissons l'index d'épileptogénicité EI comme le rapport d'énergie moyenné dans le temps juste après la détection de la décharge rapide, soit la formule :

$$EI_i = \frac{1}{N_{di} - N_0 + \tau} \sum_{n=N_{di}}^{N_{di}+H} ER[n], \tau > 0$$

où N_{di} est le temps de détection du signal enregistré depuis la structure S_i étudiée et H la durée sur laquelle $ER(n)$ est intégrée. On observe bien sur cette équation que le plus tôt une structure est impliquée, le plus augmente sa valeur d'EI.

A noter la valeur τ , correspondant au cas particulier de la première structure impliquée $S_{i=0}$ (càd $N_{di}=N_0$), qui permet d'éviter une division par zéro.

Un autre cas particulier est celui où la structure S_i ne génère pas d'activité rapide. Dans ce cas, N_{di} a été fixé à une valeur égale au temps correspondant à la fin de la crise.

Enfin, pour obtenir une valeur normalisée de l'EI, allant de 0 (aucune épileptogénicité) à 1 (épileptogénicité maximale) pour les structures considérées, les valeurs absolues d'EI sont divisées par la valeur maximale obtenue dans la crise respective.

D'autres outils, basés sur le même principe d'analyse spectral du signal ont été créés au cours des dix dernières années (pour une review voir Andrzejak et al. 2015⁵⁴). Ainsi, David et al.⁵⁵ ont adopté une approche issue des neuro-imageries, en supposant que de nombreux sites d'enregistrement stéréo-EEG pouvaient être obtenus, afin de générer des cartes statistiques paramétriques d'épileptogénicité. En pratique, les décharges rapides étaient quantifiées à l'aide d'une transformation en Wavelet de Morlet, qui donne en sortie une mesure de la puissance pour chaque électrode, ensuite implémentées sur une carte cérébrale 3D. Sur le plan méthodologique, le principal avantage de cette approche de la neuro-imagerie est d'utiliser le cadre statistique bien connu de la cartographie paramétrique statistique, qui permet de corriger les comparaisons multiples. Similairement, Gnatkovsky et al.⁵⁶ ont évalué les changements de fréquences pendant les crises par transformée de Fourier et par des algorithmes d'intégrale supplémentaires. L'intégrale du spectre de puissance a été calculée pour toutes les plages de fréquence. Puis, sur la base des coordonnées spatiales des contacts calculées à partir des séquences IRM, une carte tridimensionnelle (3D) des électrodes implantées a été reconstruite. L'amplitude des valeurs calculées par l'analyse de fréquence étant proportionnellement corrélée à la taille du point qui figurait chaque contact. Les auteurs concluaient que cette méthode permettait de bien caractériser la reproductibilité des patterns ictaux chez le même patient, et que la zone épileptogène identifiée avec l'algorithme était corrélée avec la zone épileptogène reconnue visuellement.

Néanmoins, ces méthodes sont basées sur la détection/cartographie des hautes fréquences. Elles sont donc mathématiquement moins efficace pour détecter les patterns de début de crise plus lents, qui représentent pourtant jusqu'à 20 à 30 % des schémas SEEG classiquement observés⁵⁷. Et ces patterns sont suspects d'être révélateurs de réseaux plus distribués et de plus mauvais pronostic que ceux avec un début d'activité rapide²⁹.

1.3.3 Analyses en connectivité fonctionnelle

Le caractère épileptogène d'un réseau cérébral dépend de l'excitabilité ainsi que de la connectivité au sein du réseau⁵⁸.

La connectivité fonctionnelle (FC) justement, cherche à décrire le fonctionnement du cerveau par des estimations mathématiques du liens entre deux signaux (provenant de différentes régions du

cerveau), reflétant la façon dont les différentes régions du cerveau coordonnent leurs activités⁵⁹. Ainsi par exemple, la connectivité fonctionnelle entre signaux SEEG tend à être maximale juste avant l'émergence des décharges rapides et à diminuer juste après, suivie d'une augmentation ultérieure au cours de la crise³⁸. Considérant cela, de nouvelles méthodes d'analyse de signal, basées sur la FC, ont été développées, afin d'améliorer la sensibilité des outils, tout en rendant mieux compte de la diversité des patterns de déclenchement des crises, y compris les plus lents (pour une revue, voir van Mierlo et al.⁴¹).

Mathématiquement, la FC renvoie au lien *statistique* pouvant exister entre les enregistrements électrophysiologiques de structures distinctes. Elle peut donc être quantifiée par n'importe quelle méthode générique pour estimer la dépendance statistique de séries temporelles, que ce soit par l'analyse de signaux EEG/iEEG, MEG, ou IRMf. Aujourd'hui, ce panel des méthodes utilisables pour estimer la connectivité fonctionnelle est large. On peut les regrouper en 3 familles : (i) corrélations linéaires (cohérence, analyse en régression linéaire) et non-linéaires (information mutuelle, analyse en régression non-linéaire, mesures de similarités), (ii) synchronisation de phase, (iii) synchronisation générale.

En particulier, l'analyse en régression non linéaire s'est avérée particulièrement efficace pour estimer cette connectivité fonctionnelle entre populations neuronales connectés. Ceci nous amène à un autre type d'analyse : la mesure de la 'connectivité effective' : il s'agit de chercher à déterminer la direction du couplage et donc d'identifier les leaders d'un réseau.

La corrélation non linéaire h^2

L'analyse en régression non-linéaire a été introduite pour la première fois dans le domaine de l'électrophysiologie par (Lopes da Silva et al., 1989)⁶⁰ comme une méthode non paramétrique pour caractériser la dépendance d'un signal Y à un signal X, et ce de manière indépendante au type de relation liant les deux signaux.⁶¹ Elle fournit une quantité, appelée coefficient de corrélation non linéaire h^2 . Le h^2_{xy} est calculé sur une paire de signaux X(t) et Y(t) en considérant l'amplitude y du signal Y(t + τ) comme une fonction perturbée de l'amplitude x du signal X(t). On peut donc dire que h^2_{xy} quantifie la réduction de variance du signal Y qui est obtenue quand l'échantillon Y est prédit par l'échantillon X. Les valeurs de $h^2_{xy}(\tau)$ sont comprises entre 0 (Y est indépendant de X) et 1 (X(t) et Y(t + τ) sont linéairement ou non linéairement dépendants). À la différence de son homologue linéaire, il est « asymétrique », en ce sens que les valeurs h^2_{xy} et h^2_{yx} sont généralement différentes. Cette propriété d'asymétrie peut, sous certaines conditions, fournir une information concernant la direction de couplage entre les systèmes générant les signaux analysés. Cette information, dite de « causalité », est également présente dans le paramètre τ_{xy} qui peut alors s'interpréter comme un retard (notion de latence qui stipule que s'il existe une relation forte entre X et Y et si X est en avance sur Y, alors Y est dépendant de X). Aussi, si Y est partiellement déterminé par X alors la différence $\Delta h^2 = h^2_{xy} - h^2_{yx}$ sera positive (asymétrie). De même, la différence entre les temps de retard mesurés de X vers Y (τ_{xy}) et de Y vers X (τ_{yx}), $\Delta\tau = \tau_{xy} - \tau_{yx}$, sera également positive.⁶²

Par convention, il est considéré que $\tau_{yx} > 0$ dans le cas où le signal Y est retardé par rapport à X. Ce paramètre τ correspond à la notion classique en électrophysiologie de latence et à la notion de causalité car une activité retardée est plus probablement induite par une activité la précédant. Cette directionalité permet la définition de liens 'sortants', ou 'rentrant', appelés les 'OUT-degree' ou les 'IN-degree' pour chaque fenêtre temporelle $\Delta\tau$. La valeur des out-degree pour chaque fenêtre temporelle $\Delta\tau$ a été calculée en comptant le nombre de connexions sortantes (out-degrees) pour chaque canal SEEG. Puis sur l'ensemble de la plage de temps considérée, la valeur médiane des out-degrees a été retenue. Ceci nous permet de définir les régions dites 'leader' comme celles ayant les valeurs de out-degree les plus élevées³⁸.

1.3.4 Analyses en connectivité effective

En effet plusieurs études ont utilisé cette mesure de la causalité (directed ou effective connectivity) et ont pu montrer que la notion de régions "leader/driver" peut donner des informations importantes dans la définition du réseau épileptogène⁶³. Historiquement, la mesure de causalité s'est appuyée sur les travaux de Granger, en économétrie : on considère qu'une série temporelle $x(t)$ est à l'origine d'une autre série $y(t)$, si la connaissance des valeurs passées de $x(t)$ améliore la prédiction de $y(t)$ par rapport aux valeurs passées de $y(t)$ seules. En épiléptologie, basé sur ce principe de Granger c'est surtout la « directed transfer function » (DTF⁶⁴) qui a été utilisée, ou la « partial directed cohérence » (PDC⁶⁵) dans le domaine des fréquences. Ces fonctions se basent sur la présupposition de liens linéaires entre signaux.

Wendling et al. ont proposé un index de directionnalité "D", tiré de la mesure de régression non linéaire h^2 que nous avons décrit plus haut. Cet indice tient compte à la fois du délai estimé entre les signaux X et Y (latence) et de la propriété d'asymétrie du coefficient de corrélation non linéaire h^2 . Les valeurs de D vont de 1,0 (X entraîne Y) à -1 (Y entraîne X).

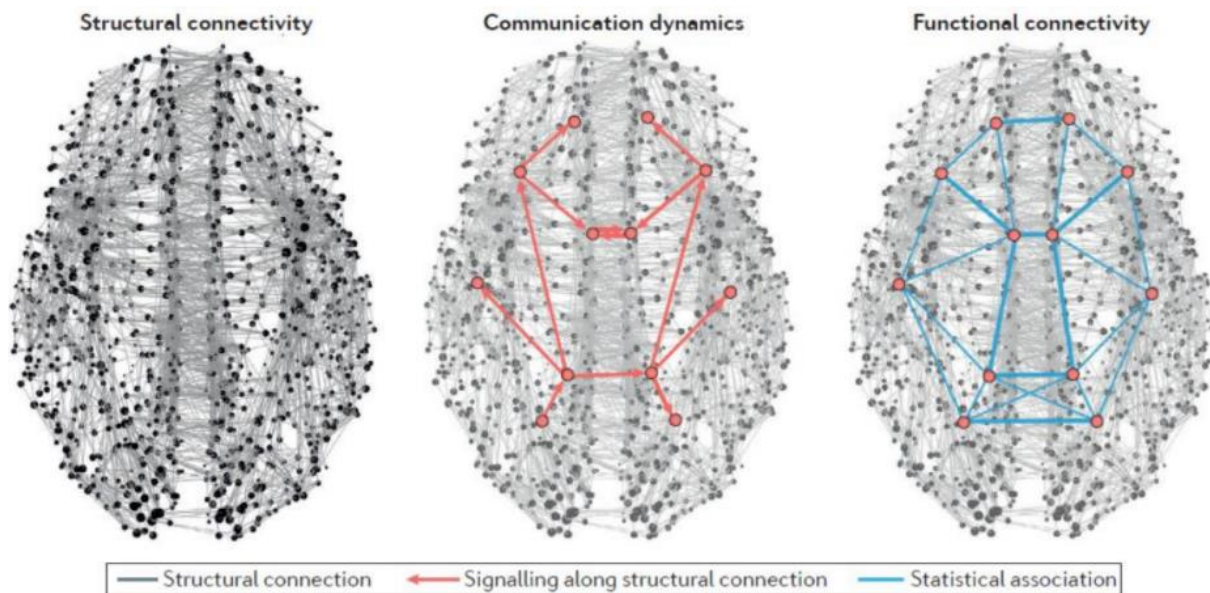


Figure 8. Illustration de la connectivité structurale à gauche, effective au centre, et fonctionnelle à droite. Tiré de Avena-Koenigsberger et al. 2017⁶⁶.

Théorie des Graphes

Cette dernière approche nous amène à la théorie des graphes : en effet représenter et analyser la connectivité de réseaux comprenant des centaines de régions distinctes est un véritable défi.

Sachants que pour N nœuds il existe $\frac{N(N-1)}{2}$ connexions possibles à représenter, il est indispensable d'avoir un moyen simple de représenter cette information. L'intérêt de la théorie des graphes est de s'abstraire des propriétés spécifiques du réseau étudié pour se concentrer sur sa topologie. Elle autorise la description des caractéristiques globales et locales d'un réseau, ce qui permet ainsi de simplifier et de généraliser l'analyse des réseaux complexes.

Dans son approche globale, un des modèles les plus populaires est celui du 'small-world', introduit par Watts et Strogatz, qui correspond à un état intermédiaire entre un modèle « régulier » (regular) (haut coefficient de regroupement local) et un modèle « aléatoire » (random).

Dans son approche locale, les paramètres sont calculés au niveau de chaque nœud, en particulier pour estimer les " hubs ", nœuds d'importance, dans les réseaux. La mesure des 'degrés' représente le nombre de connexions reliant chaque nœud aux autres nœuds. Les "in-degrees"/" out-degrees " représentent le nombre de liens entrants/sortants, respectivement, d'un nœud donné, et le degré total est la somme des liens d'entrée et de sortie. L'importance d'un nœud donné, i.e son importance pour servir de "conducteur " des décharges épileptiques, est estimée de l'hypothèse selon laquelle une région leader doit avoir plus de liens sortants 'OUT' que de liens entrants 'IN'³⁸.

1.3.5 Connectivity Epileptogenicity Index

Le Connectivity Epileptogenicity Index (cEI) est une nouvelle approche qui combine l'EI tel que décrit précédemment avec une mesure de connectivité fonctionnelle dirigée ('out-degrees')³⁸ par régression non-linéaire, le tout en une seule quantité⁶⁷. Mathématiquement, le cEI consiste en la **somme arithmétique** des valeurs normalisées des **out-degree de h²** et de **l'EI normalisé** (la normalisation est effectuée en divisant toutes les mesures par la valeur maximale de la somme sur tous les canaux).

Le cEI peut ainsi finalement être défini comme suit :

$$cEI_{i;p} = \frac{nEI_{i,p} + nOutdegree_{i,p}}{\max_i (nEI_{i,p} + nOutdegree_{i,p})}$$

Où i représente le numéro du canal, p est le patient, n signifie normalisé, et max est la valeur la plus élevée parmi tous les canaux.

Cet outil a été présenté dans une étude pilote sur 51 patients⁶⁷ visant à comparer l'adéquation avec l'EZ telle qu'établie visuellement. Comparé à l'index d'épileptogénicité original, le cEI a l'avantage d'être sensible à tous les patterns de début de crise, y compris les patterns lents. Cependant, le seuil de valeur pathologique de l'épileptogénicité selon le cEI n'avait pas été établi, et ses performances à déterminer les régions épileptogènes au regard du devenir chirurgical n'avaient pas été évaluées.

1.4 Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude sont :

- (i) d'estimer la zone épileptogène par deux outils d'analyse quantitative du signal SEEG, l'EI et le cEI, comparativement à la méthode de référence (analyse visuelle) ;
- (ii) d'évaluer l'apport de ces outils dans la prédiction du pronostic chirurgical ;
- (iii) de rechercher des facteurs pronostiques de la chirurgie de l'épilepsie grâce à la quantification de la zone épileptogène à l'aide de ces outils.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Patients

L'inclusion des patients a été réalisé de manière rétrospective, à l'aide de la base de données du service d'épileptologie de Marseille, selon les critères suivants :

- Tous les patients consécutifs ayant bénéficié d'une exploration SEEG pour une épilepsie focale pharmaco-résistante,
- Suivie d'une chirurgie à visée curative (lobectomie temporale antérieure, cortectomie sur mesure, déconnexion ou radio-chirurgie par gamma-knife) entre juin 2012 et juin 2019 ;

- Et ayant eu une IRM cérébrale post-opératoire
- Avec un suivi longitudinal post-opératoire d'au moins 1 an.

Ont été exclus les patients pour lesquels aucune crise n'avait pu être enregistrée durant la SEEG, les patients n'ayant pas eu une IRM de contrôle post-opératoire ou un suivi post-opératoire minimal d'un an.

Chacun des patients a eu un bilan pré-chirurgical détaillé incluant un historique médical complet, un examen clinique neurologique, un bilan neuropsychologique, une imagerie structurale par IRM 1.5T ou 3T et un FDG-PET cérébral. L'enregistrement SEEG faisant partie de la prise en charge clinique habituelle du patient et a été réalisé en respectant les recommandations nationales françaises en stéréoelectroencéphalographie⁹. La SEEG a été indiquée chez tous les patients pour localiser la zone épileptogène et déterminer précisément ses relations avec les aires fonctionnelles.

L'implantation des électrodes a été définie de manière individuelle, pour chaque patient, en se basant sur les hypothèses concernant la localisation de la zone épileptogène fournies par des explorations non invasives.

Les données cliniques suivantes ont été récupérées : sexe, âge, âge au début de l'épilepsie, âge au moment de la SEEG, durée d'évolution de l'épilepsie au moment de la SEEG, type d'épilepsie, l'hypothèse clinique concernant la topographie de la zone épileptogène, type de l'intervention chirurgicale, résultat de l'IRM pré- et post-opératoire, résultat d'analyse histopathologique des prélèvements opératoires, latéralité de la main (gauche, droite, ambidextre) et de l'épilepsie (gauche, droite, bilatérale) date de SEEG, date d'opération.

Le devenir post-chirurgical en termes de contrôle des crises a été évalué selon la classification d'Engel⁶⁸, à partir de l'observation clinique par le neurologue référent au moment de la dernière visite disponible, étant dans tous les cas supérieur à 1 an,

Toutes ces données ont été récupérées dans les dossiers cliniques des patients, via le logiciel Axigate, ou dans les données disponibles dans le service.

2.2 Données d'imageries

Nous avons extrait 3 sets d'imageries clefs :

- l'IRM pré-SEEG (3T ou à défaut 1.5T, T1 MPRAGE) ;
- le scanner post-implantation ;
- l'IRM post-opératoire (3T ou à défaut 1.5T, T1 MPRAGE).

Toutes ces imageries ont été extraits sur le logiciel PACS de la Timone sous format DICOMs.

2.3 Enregistrement SEEG

La SEEG a été réalisé à l'aide d'électrodes intracérébrales à contacts multiples (Dixi Medical ou Alcis), qui comportaient 10, 15, ou 18 contacts d'une longueur de 2 mm, d'un diamètre de 0,8 mm et d'un espacement de 1,5 mm ; Les signaux ont été enregistrés sur un système Natus à 128 ou 256 canaux selon l'année d'enregistrement. Ils ont été échantillonnés à 256, 512 ou 1024 Hz, et enregistrés sur un disque dur (16 bits/échantillon) sans filtre numérique. Deux filtres informatiques étaient employés durant la procédure d'acquisition : un filtre passe-haut (fréquence de coupure = 0,16 Hz à 3 dB), et un filtre passe-bas anti-aliasing (fréquence de coupure = 97 Hz pour un taux d'échantillonnage de 256 Hz, 170 Hz pour un taux d'échantillonnage de 512 Hz, ou 340 Hz pour un taux d'échantillonnage de 1024 Hz).

2.4 Analyse du signal SEEG

Toutes les analyses de signal ont été réalisées sur un montage bipolaire, en utilisant le logiciel open-source AnyWave⁶⁹, disponible à l'adresse <https://meg.univ-amu.fr/wiki/AnyWave>.

Au total, 107 crises comprenant deux crises spontanées représentatives de chaque patient, ont été analysées. En présence de plusieurs types de crises chez un même patient, au moins une crise représentative de chaque type a été analysée.

Pour les analyses quantitatives d'épileptogenité, une fenêtre d'analyse de 30 secondes a été utilisée. Le début de la fenêtre était positionné 2 à 3 secondes avant le début électrique de la crise défini par l'analyse visuelle du tracé (début de l'activité rapide lorsqu'elle est présente, ou début de la décharge rythmique dans les cas des patterns à début lents). Les cas difficiles ont été résolus par un épileptologue senior (J.S).

Repérage et sélection des contacts d'intérêt

Le montage utilisé pour quantification des crises chez chaque patient respectif, comportait l'ensemble des signaux SEEG recueillis à partir des contacts situés dans la matière grise. Cette manière de procéder permet d'éviter l'analyse des tracés provenant de plots situés dans le LCR, la matière blanche ou les méninges, dont le signal est plus artéfacté ou moins ample.

Dans ce but, nous avons utilisé un logiciel de repérage, segmentation et reconstruction automatique des électrodes SEEG, le GARDEL⁷⁰ (disponible à l'adresse <https://meg.univ-amu.fr/wiki/GARDEL:presentation>). Le principe de son fonctionnement est le suivant : tout d'abord, une co-régistration de l'IRM préopératoire sur le scanner post-implantation comportant l'image des électrodes, est effectuée. Ensuite, l'IRM recalée est segmentée afin d'extraire matière blanche, la matière grise et le LCR. Vient ensuite une étape de localisation automatique de chaque contact, où les contacts alignés sont détectés comme appartenant à la même électrode. Ils sont également labélisés comme appartenant à la matière grise, la matière blanche ou le LCR. La vérification et l'étiquetage de chaque électrode et de chaque contact sont ensuite effectués visuellement. L'ensemble des contacts situés dans la matière grise est alors extrait sous forme de montage, directement applicable à un tracé SEEG. La qualité de tracé est ensuite contrôlée visuellement et les canaux portant des artéfacts sont exclus du montage définitif.

L'analyse quantitative de l'épileptogenité a été réalisée en employant les deux outils développés par l'équipe de Marseille : l'Epileptogenicity Index (EI) et le Connectivity Epileptogenicity Index (cEI).

Un plug-in Matlab dédié a été utilisé (cEI plug-in, <https://meg.univ-amu.fr/wiki/AnyWave:Plug-ins>) permettant de calculer l'EI et le cEI en une seule session sur la même fenêtre d'analyse.

Pour rappel, l'Index d'Epileptogénicité¹⁹ est une mesure quantitative de l'épileptogénicité basée à la fois sur : (i) le ratio d'énergie entre les hautes fréquences (bêta, gamma) et les bandes de basse fréquence (delta, thêta, alpha), (ii) le retard d'apparition de ce changement abrupt de basses vers des hautes fréquences dans une structure donnée par rapport à la première structure, impliquée dans la décharge rapide¹⁹. En pratique, les valeurs normalisées de l'EI, allant de 0 (aucune épileptogénicité) à 1 (épileptogénicité maximale) sont utilisés. Le seuil pathologique de l'EI marquant l'appartenance d'une structure à la zone épileptogène, a été défini dans les études précédentes^{18, 33,42} de manière arbitraire comme 0,3 ou 0,4, basé sur les données empiriques. Dans la présente étude, ce seuil a été établi statistiquement (cf ci-dessous).

Le Connectivity Epileptogenicity Index combine l'EI classique avec la mesure de connectivité fonctionnelle dirigée ('out-degrees)³⁸ en une seule quantité⁶⁷. Comparativement à l'étude princeps

de Balatskaya et al.⁶⁶, ayant utilisé le coefficient de régression non linéaire h^2 , nous avons utilisé le coefficient de régression linéaire r^2 pour le calcul des out-degree⁶⁰. Ce choix informatique est justifié par une plus grande rapidité de calcul, tout en gardant des performances analogues à celles en employant le h^2 .

En résumé, une régression linéaire est effectuée entre chaque paire de signaux, qui teste tous les décalages d'un signal par rapport à l'autre selon un certain délai. Le r^2 est le coefficient de détermination qui mesure la qualité de l'ajustement de la régression linéaire - équivalent au h^2 utilisé dans la régression non linéaire. Pour deux signaux x et y , l'approximation linéaire par morceaux f de la fonction de transfert entre x et y est définie par :

$$r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}$$

$$\text{Avec } \sigma_{xy} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$$

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} ; \sigma_y = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2} \quad \text{and} \quad \bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i ; \bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i$$

σ_{xy} est l'estimateur de la covariance, σ_x la déviation standard, \bar{x} l'espérance de la variable.

Le carré du coefficient de corrélation de l'échantillon est généralement désigné par r^2 et constitue un cas particulier du coefficient de détermination : il estime la fraction de la variance de Y qui est expliquée par X dans une régression linéaire simple.

Le r^2 peut varier de 0 (aucune corrélation) à 1 (corrélation maximale) et - contrairement au h^2 - est symétrique⁷¹ (c'est-à-dire $r^2_{x \rightarrow y} = r^2_{y \rightarrow x}$).

Lors du calcul du r^2 , est également extrait une valeur de délai entre les 2 signaux, déterminant lequel débute avant l'autre sur chaque fenêtre temporelle.

Il est ensuite possible de construire une matrice de connectivité en 2 dimensions : chaque colonne et chaque ligne représentent un nœud différent du réseau et la cellule à l'intersection d'une $X^{\text{ème}}$ colonne et d'une $X^{\text{ème}}$ ligne encode l'information de la connexion entre ces nœuds (la même information sous la forme d'une représentation graphique où chaque colonne/ligne de la matrice est un nœud du graphe, et chaque cellule de la matrice est une arête).

La mesure du degré d'un nœud dans une matrice binaire et sans directionalité s'effectue en additionnant toutes les cellules différentes de zéro de la ligne ou de la colonne (indifféremment) correspondant à ce nœud. Ainsi le degré k_i du nœud i , est le nombre de connexions entre le nœud i avec tous les autres $j = 1 \dots N-1$ nœuds :

$$k_i = \sum_{j \neq i} A_{ij}$$

Dans la mesure du degré d'un nœud dans une matrice binaire et avec directionalité, on peut en plus distinguer les connexions entrantes et sortantes d'un nœud. Ainsi on peut calculer un degré entrant (in-degree) et un degré sortant (out-degree).

Le degré entrant d'un nœud k_i^{in} , est le nombre de connexions de tous les nœuds j vers i : $k_i^{\text{in}} = \sum_{j \neq i} A_{ji}$

Le degré sortant d'un nœud k_i^{out} , est le nombre de connexions de tous les nœuds i vers j : $k_i^{\text{out}} = \sum_{j \neq i} A_{ij}$

Dans notre travail, pour tous les canaux sélectionnés (chaque canal étant une dérivation SEEG bipolaire), nous avons calculé toutes les valeurs r^2 par paire. Pour l'analyse du r^2 , nous avons utilisé une fenêtre glissante de 3 s avec un pas de 0,5 s, un décalage maximum de 0,1 s. Un seuil de 0,2 a été appliqué à la matrice de connectivité sur chaque fenêtre temporelle, produisant des graphes binaires (un lien valant 0 ou 1), chaque nœud du graphe correspondant à un canal.

La valeur des out-degrees pour chaque fenêtre temporelle a été calculée en calculant le nombre de connexions sortantes (out-degrees). Les valeurs médianes des out-degrees ont été calculées sur toutes les fenêtres temporelles pour chaque canal SEEG et retenues pour les analyses. L'importance d'un nœud donné, c'est-à-dire son importance à servir de "conducteur" des décharges épileptiques, a été estimée par le nombre de out-degrees. Cette estimation a été retenue en raison de l'hypothèse selon laquelle une région "leader" doit avoir plus de liens sortants que de liens entrants⁷².

De la combinaison de la valeur de l'EI et de celle d'out-degrees, il en résulte le connectivity Epileptogenicity Index (cEI) défini comme suit :

$$cEI_{i;p} = \frac{nEI_{i,p} + nOutdegree_{i,p}}{\max_i (nEI_{i,p} + nOutdegree_{i,p})}$$

où i représente le numéro du canal, p est un numéro de patient, n signifie normalisé, et \max est la valeur la plus élevée parmi tous les canaux.

2.5 Définition et analyse des régions d'intérêt (ROI)

Nous avons choisi de réaliser notre analyse par contacts bipolaires et par régions cérébrales. En effet, l'utilisation des contacts SEEG comme ROI apporte plus de puissance statistique mais induit mathématiquement un biais de sur ou de sous-échantillonnage, compte tenu que le positionnement des électrodes est individualisé et orienté par l'hypothèse initiale de la topographie de l'EZ et des éventuelles contraintes anatomo-vasculaires, propres à chaque patient. L'analyse en utilisant les régions cérébrales comme ROI permet de limiter ce biais. Par conséquent, dans une deuxième étape, nous avons labellisé tous les contacts selon les régions anatomiques dans lesquelles ils étaient situées. Pour cela, nous avons utilisé le logiciel GARDEL freesurfer (<https://meg.univ-amu.fr/wiki/GARDEL:presentation>), et l'atlas de parcellation automatique VEP (Virtual Epileptic Patient) qui propose une segmentation et un marquage automatisé des régions cérébrales, avec une résolution spatiale de 81 régions par hémisphère⁷³, en contrôlant visuellement le résultat afin de corriger des éventuelles erreurs de parcellation automatique. Après cette étape, nous avons retenu les valeurs maximales de cEI et EI parmi l'ensemble des contacts situées dans la même région.

Dans le cadre de cette étude rétrospective, l'hypothèse de la zone épileptogène basée sur l'analyse visuelle des données SEEG a été considérée comme la référence (EZ clinique). Celle-ci a été défini par un neurologue expérimenté (FB, JS) en tenant compte de l'ensemble des éléments du bilan pré-chirurgical. La zone épileptogène selon EI (EZ_{EI}) ou cEI (EZ_{cEI}) était définie comme toutes les régions cérébrales avec un index d'épileptogénicité (EI ou cEI) supérieur au seuil établi comme décrit plus bas (cf résultats). La zone de propagation a été définie comme les régions cérébrales avec un EI ou cEI strictement inférieur au seuil mais avec une décharge soutenue lors de la crise (décharges rapides avec délai de propagation, ou précoces mais de plus basse fréquence), en accord avec les études antérieures⁴². La zone non-impliquée a été définie comme toutes les autres structures cérébrales échantillonnées.

L'étendu de la résection de l'EZ en termes des régions cérébrales et des contacts SEEG appartenant à l'EZ a été estimé visuellement à l'aide du logiciel Gardel (cf ci-dessus), avec une co-réгистраtion du

scanner post-implantation avec l'IRM post-opératoire suivie d'une co-régistration des IRM pré- et post-opératoire dans l'espace IRM de chaque sujet, et ensuite, la projection de l'atlas de parcellation automatique (VEP atlas) dans cet espace IRM. Les contacts et les régions réséquées ont été repérés sur l'image de co-régistration IRM pré-post-opératoire, avec les électrodes. Une région a été considérée comme réséquée si plus de 50% de la région a été réséquée.

2.6 Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Jamovi version 4.0 (<https://www.jamovi.org>) et du logiciel Matlab (15.0 et 18.0).

Recherche du meilleur seuil de l'épileptogénicité

Uniquement les données des patients libres des crises après la chirurgie de l'épilepsie (Engel class I, n=18) ont été utilisées pour l'établissement de seuils d'épileptogénicité pour l'EI et pour le cEI. La statistique en précision-recall a été utilisée (description détaillée ci-dessous) avec comme référence, l'EZ définie par l'analyse visuelle (EZ clinique). Nous avons calculé pour chaque patient et chaque seuil de l'EI et de cEI le recall (proportion de contacts correctement détectés, c'est-à-dire la sensibilité) et la précision (proportion de détections correctes parmi toutes les détections), comparés à l'EZ clinique. Ensuite, la moyenne harmonique F0.5 de la précision et du recall de tous les patients a été calculée afin de trouver le seuil optimal pour l'EI et le cEI. Les seuils de l'épileptogénicité respectifs ainsi établis ont été ensuite utilisés pour définir l'EZ selon l'EI ou selon le cEI pour la suite des analyses.

Performances de l'EI et du cEI comparés au devenir chirurgical

Du fait que nos données ne suivaient pas une distribution normale et qu'il existait une grande variabilité inter-patients, nous avons utilisé des tests non paramétriques.

Taux de résection de la zone épileptogène

Nous avons cherché à comparer la résection des régions telles que définies comme épileptogènes par le cEI et l'EI, chez les patients libres de crises (SF) versus non libres de crise (NSF). Pour cela, nous avons calculé pour chaque patient le taux de régions EZ réséquées, correspondant au nombre des régions EZ réséqués divisé par le nombre total de régions considérées comme épileptogènes par le même outil. Le même procédé a été appliqué aux contacts. De même façon, nous avons calculé le nombre de régions épileptogènes définies comme telles par les outils d'analyse mais non réséquées. La comparaison entre groupes SF versus NSF a été réalisé à l'aide d'un test de Wilcoxon.

Precision et recall de l'EI et du cEI au regard de la résection

Pour évaluer la performance des différents outils à définir la zone épileptogène concordant avec la résection telle que réalisée in fine, nous avons employé l'analyse de la précision et du recall.

La précision (ou valeur prédictive positive) est la proportion des items pertinents parmi l'ensemble des items proposés :

$$P = \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{Faux positifs}}$$

Le recall (ou sensibilité) est la proportion des items pertinents proposés parmi l'ensemble des items pertinents :

$$R = \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{Faux négatifs}}$$

Ces deux mesures correspondent ainsi à une conception et à une mesure de la pertinence. Elles peuvent être combinés en une seule mesure, la moyenne harmonique F_{β}

$F_{\beta} = \frac{(1+\beta^2) \cdot (\text{précision} \cdot \text{rappel})}{\beta^2 (\text{précision} + \text{rappel})}$, où β est une valeur réelle positive arbitraire.

Dans cette étude, nous avons choisi le F0.5. Un score de F0.5 atteint sa meilleure valeur pour 1 (precision et recall parfaits) et sa pire à 0 (aucune précision ni rappel). Nous avons ensuite moyenné l'ensemble des F0.5 pour chaque mesure de l'EI et du cEI afin d'obtenir la moyenne de précision et de recall pour chaque outil, compare à la résection anatomique.

Corrélation du nombre de régions épileptogènes avec les paramètres cliniques

Nous avons comparé le nombre de régions appartenant à l'EZ (tels que définis par l'EI ou par le cEI), avec le devenir chirurgical défini comme libre de crises (Engel class I), ou non libre de crises (Engel classes II, III ou IV), en employant un test de Wilcoxon.

Nous avons étudié la corrélation entre le nombre de régions appartenant à l'EZ et la durée d'évolution de l'épilepsie au moment de la SEEG, à l'aide d'un test de corrélation de Spearman.

Nous avons étudié la corrélation entre la durée de l'épilepsie et le devenir chirurgical, en la comparant entre les patients libres de crises et non libres des crises (test de Wilcoxon), ainsi qu'en étudiant la corrélation entre la durée de l'épilepsie et le score d'Engel (test de corrélation de Spearman).

Enfin, nous avons comparé le nombre de régions appartenant à l'EZ avec la présence ou non d'une lésion visible en IRM cérébrale, en employant un test de Wilcoxon.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques cliniques

53 patients correspondant à des critères d'inclusion ont été rétrospectivement inclus. Il y avait 32 femmes (60%) pour 21 hommes (40%). La moyenne d'âge au début de l'épilepsie était de 14.2 ans (de 1 jour de naissance à 55 ans) ; la moyenne d'âge lors des SEEG était de 28.9 ans (de 4 à 70 ans) et la durée moyenne d'épilepsie avant la SEEG était de 14.8 ans (de 2.5 à 54 ans). Trente-neuf patients avaient une lésion à l'IRM (73%) et 12 étaient considérés comme ayant une IRM normale (27%). La localisation de la zone épileptogène était frontale chez 12 patients (22%), temporale chez 27 (51%), pariétale chez cinq (9%), occipitale chez deux (4%), fronto-temporale chez six (11%), occipito-temporale chez un (2%). Cinq patients présentaient également une implication insulaire (trois temporo-insulaire et deux pariéto-insulaires). 32 patients sont devenus libres de crises après la chirurgie (Engel I, 60%), cinq patients gardaient des très rares crises, avec la réduction de la fréquence de crises supérieure à 90% (Engel II, 9%), dix avait une amélioration significative avec la réduction de la fréquence de crises supérieure à 50% (Engel III, 19%), et six non pas été améliorés (Engel IV, 11%).

Les caractéristiques cliniques de l'ensemble de la cohorte sont présentées dans la table 1.

Table 1. Caractéristiques cliniques de l'ensemble des patients de l'étude.

Caractéristiques cliniques des patients		
Genre (F/M)		32 (60%) / 21 (40%)
Age moyen au début de l'épilepsie (années, min-max)		14.2 (1 jour – 55 ans)
Age moyen à la SEEG (années, min-max)		28.9 (4-70)
Durée moyenne de l'épilepsie (années, min-max)		14.8 (2.5 – 54)
Présence d'une lésion à l'IRM		39 (73%)
Localisation de la Zone Epileptogène	Frontale	12 (22%)
	Temporale	27 (51%)
	Pariétale	5 (9%)
	Occipitale	2 (4%)
	Fronto-Temporale	6 (11%)
	Occipito-Temporale	1 (2%)
Outcome (Engel class)	Classe I	32 (60%)
	Classe II	5 (9%)
	Classe III	10 (19%)
	Classe IV	6 (11%)

3.2 Estimation du seuil de l'épileptogénicité

L'EZ clinique de la sous-cohorte de 18 patients libres des crises après la chirurgie a été utilisée comme référence. En effet pour ces patients, il peut être considéré que l'EZ clinique était correctement établi, sa résection amenant à la guérison. Les seuils des valeurs de l'épileptogénicité délimitant la zone épileptogène selon l'EI ou le cEI ont été établis comme suit :

Moyenne EI=0.45, médiane=0.39

Moyenne cEI=0.68, médiane=0.68

3.3 L'étendu de la résection de la zone épileptogène et pronostic chirurgical

Taux de résection de la zone épileptogène

Nous avons comparé les taux de résection des régions définies comme épileptogènes visuellement, par l'EI ou par le cEI, chez les patients libres de crises (SF) versus non libres de crise (NSF), avec comme ROI, les contacts SEEG ou les régions cérébrales selon VEP atlas. Les six analyses retrouvent toutes une tendance à une moins bonne résection des régions épileptogènes chez les patients non libres de crise versus les patients libres de crise (fig 9, 10). A noter que les résultats sont significatifs pour l'EI ($p=0.02$) et le cEI ($p=0.04$), mais pas pour l'EZ visuellement établie ($p=0.06$) au niveau des contacts SEEG. Aucun de nos résultats n'est significatif pour l'analyse par régions, mais la même tendance est observée.

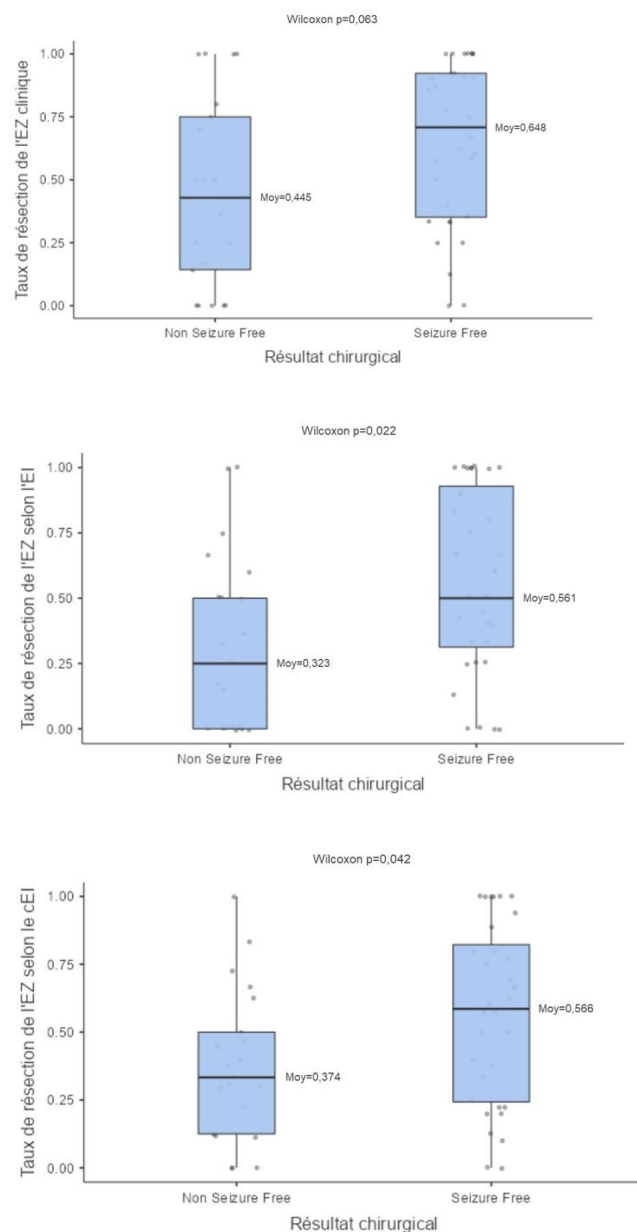


Figure 9. Taux de résection des contacts bipolaires considérés comme épileptogènes selon l'analyse visuelle (en haut), l'EI (au centre) ou le cEI (en bas) chez les patients libres de crises versus les patients non libres de crises. Chaque point correspond à un patient.

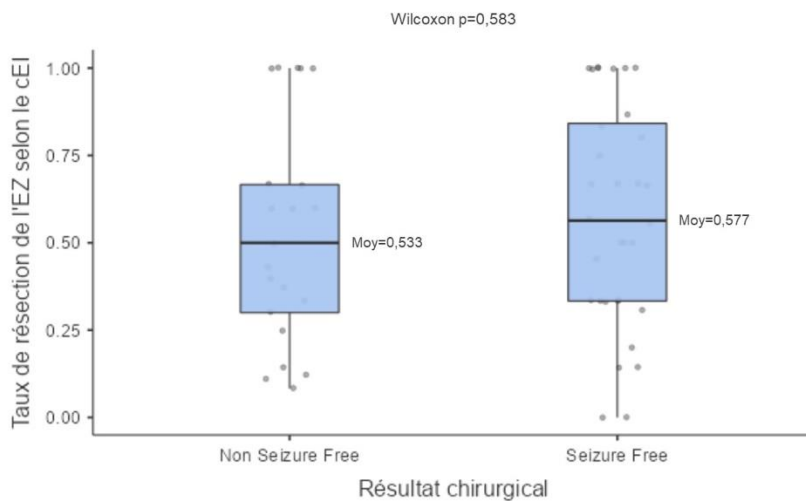
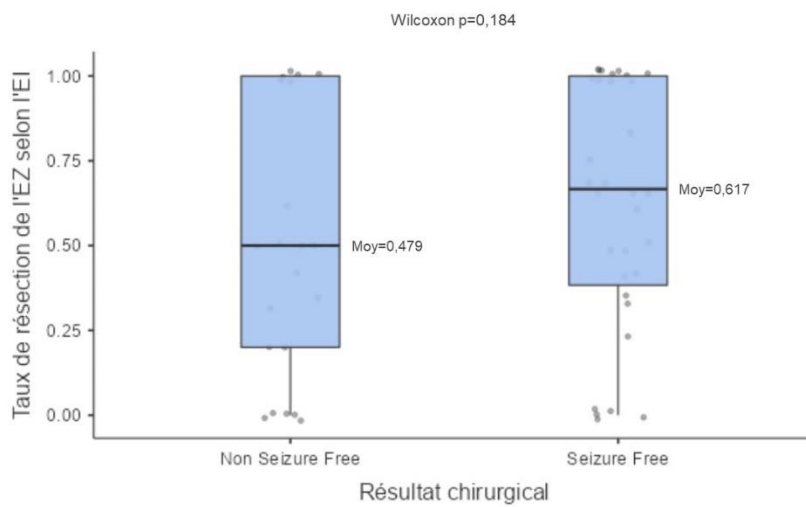
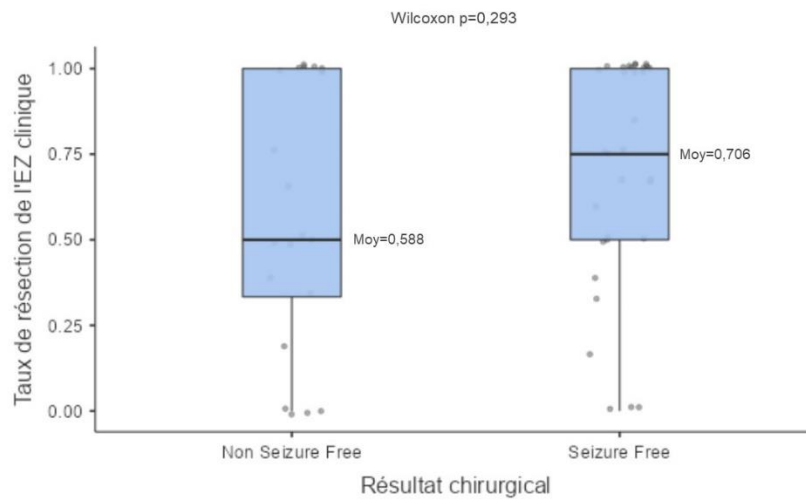


Figure 10. Taux de résection des régions considérés comme épileptogènes selon l'analyse visuelle (en haut), l'EI (au centre) ou le cEI (en bas) chez les patients libres de crises versus les patients non libres de crise. Chaque point correspond à un patient.

Nombre de régions non réséquées

Par le même principe, nous avons comparé le nombre des régions définies par les outils d'analyse (EI ou cEI) comme étant l'EZ mais non réséquées, chez les patients libres et non-libres des crises (Fig.11, 12). La différence est significative pour le nombre de régions épileptogènes et de contacts non réséqués lorsque l'EZ est définie par le cEI. Il en existe significativement plus chez les patients NSF que chez les patients SF (régions $p=0.01$, contacts $p=0.006$, Wilcoxon). Pour l'EZ définie par l'EI, il existe la même tendance, sans atteindre la significativité statistique (régions $p=0.06$; contacts $p=0.1$)

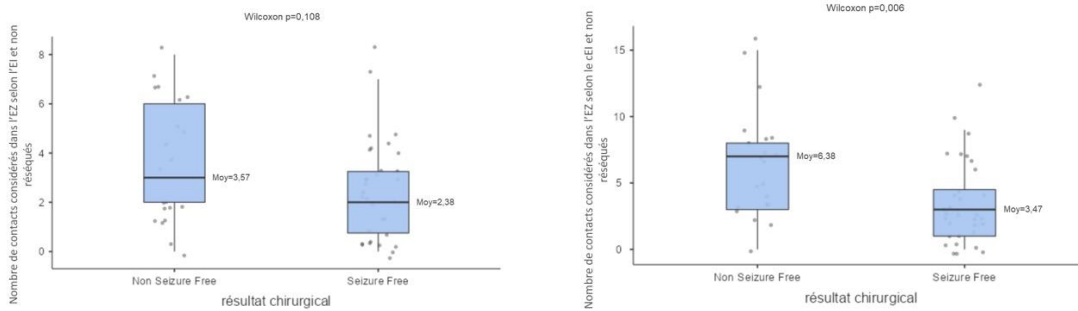


Figure 11. Nombre de contacts considérés comme épileptogènes par l'EI (en haut) ou par le cEI (en bas), et non réséqués, chez les patients libres des crises ou non libres des crises. Chaque point correspond à un patient

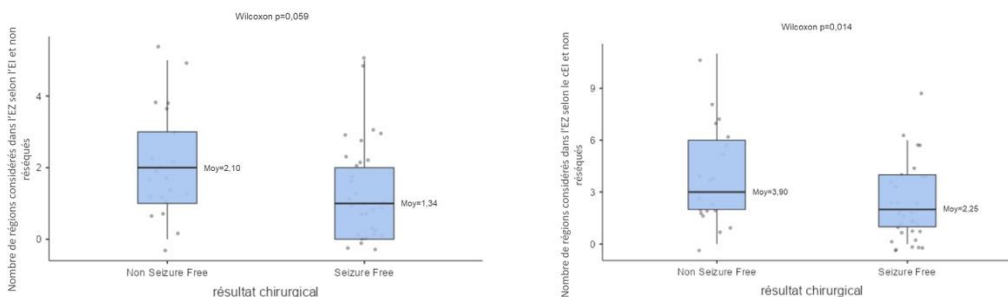


Figure 12. Nombre de régions considérés comme épileptogènes par l'EI (en haut) ou par le cEI (en bas), et non réséqués, chez les patients libres des crises ou non libres des crises. Chaque point correspond à un patient

Performances de l'EI et du cEI comparé à la résection chirurgicale

Nous avons réalisé une analyse en précision et recall pour estimer les performances de ces deux outils de quantification de l'EZ par rapport à la résection chirurgicale, considérée comme la référence (Fig 13). On observe que la précision (valeur prédictive positive) du cEI (0.58) et de l'EI (0.62) sont comparables ($p=0.16$, Wilcoxon). En revanche le recall (la sensibilité) du cEI (0.70) est meilleur que celui de l'EI (0.51, $p<0.01$, Wilcoxon).

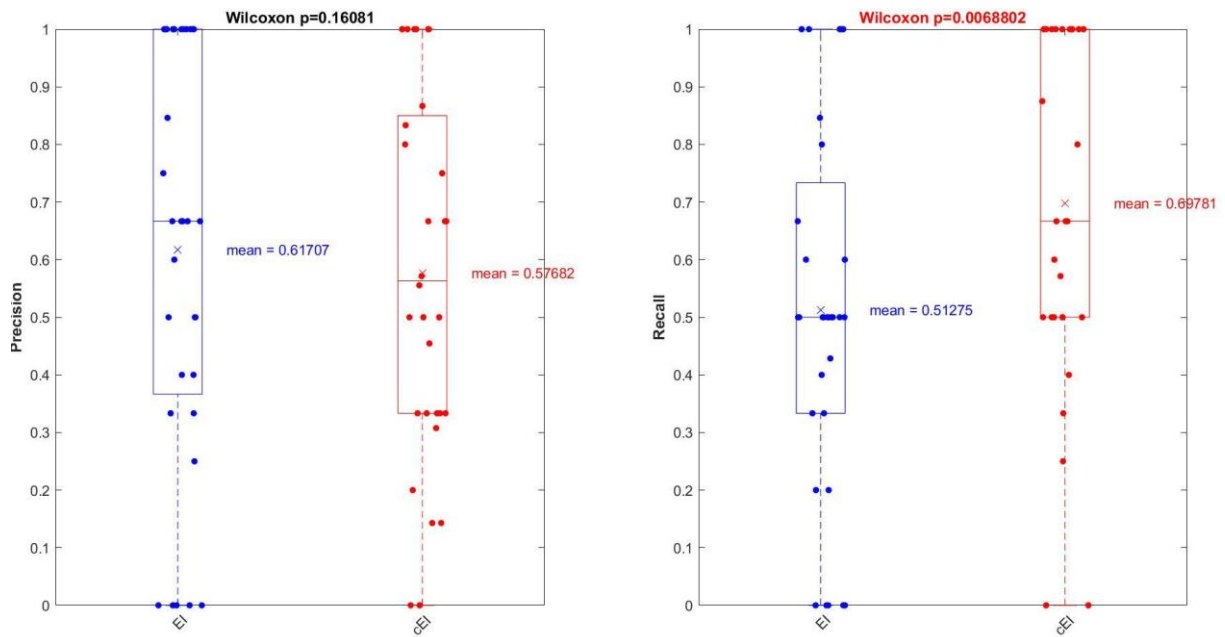


Figure 13. Précision (à gauche) et rappel (à droite) du cEI (en rouge) et de l'EI (en bleu). Chaque pointe représente un patient.

3.4 Corrélation entre l'étendue de la zone épileptogène et les paramètres cliniques

Corrélation avec le devenir post-chirurgical

Nous avons recherché un lien éventuel entre le nombre de régions appartenant à l'EZ (tels que définis par l'EI ou par le cEI), et le devenir chirurgical (Fig 14). Que l'EZ soit définie par l'EI, ou par le cEI, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative en terme de nombre des régions épileptogènes, entre les patients libres et non libres des crises après la chirurgie (pour l'EI, $p=0.70$, pour le cEI, $p=0.28$, Wilcoxon).

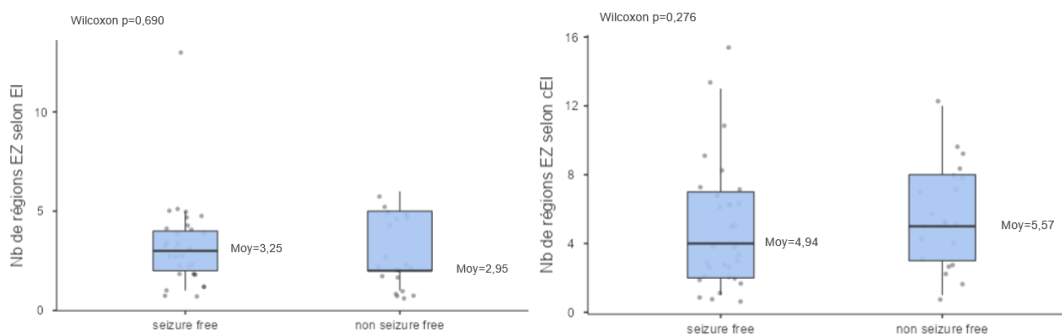


Figure 14. Nombre de régions épileptogènes selon l'EI (gauche) et le cEI (droite) chez les patients libres des crises ou non libres des crises. Chaque point correspond à un patient.

Corrélation avec la durée de l'épilepsie

Nous avons comparé le nombre de régions appartenant à l'EZ (tels que définis par l'EI ou par le cEI), avec la durée d'évolution de la maladie épileptique (Fig. 15). On retrouve une corrélation négative statistiquement significative entre le nombre des régions épileptogènes retrouvées par le cEI et

durée d'évolution de la maladie ($p=0.01$, $r = -0.34$, Spearman). Cette tendance est retrouvée, mais non significative avec l'EI ($p=0.89$, $r=-0.02$).

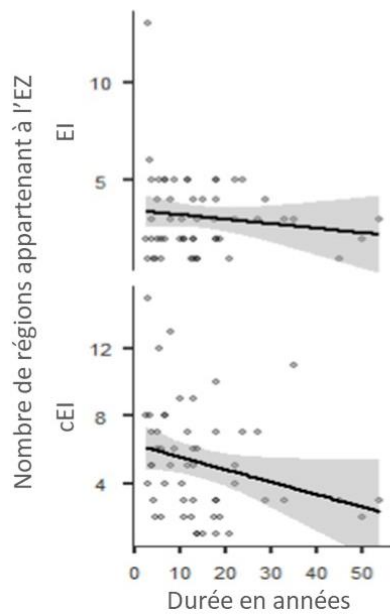


Figure 15. Corrélation entre durée de l'épilepsie et nombre de régions épileptogènes tel qu'établis par l'EI (haut) ou le cEI (bas), corrélation de Spearman.

Corrélation entre la durée de l'épilepsie et le devenir chirurgical

Nous avons retrouvé une durée de l'épilepsie statistiquement plus courte chez les patients non libres de crises comparativement à ceux libres des crises après la chirurgie de l'épilepsie (Fig16, $p=0.04$, Wilcoxon).

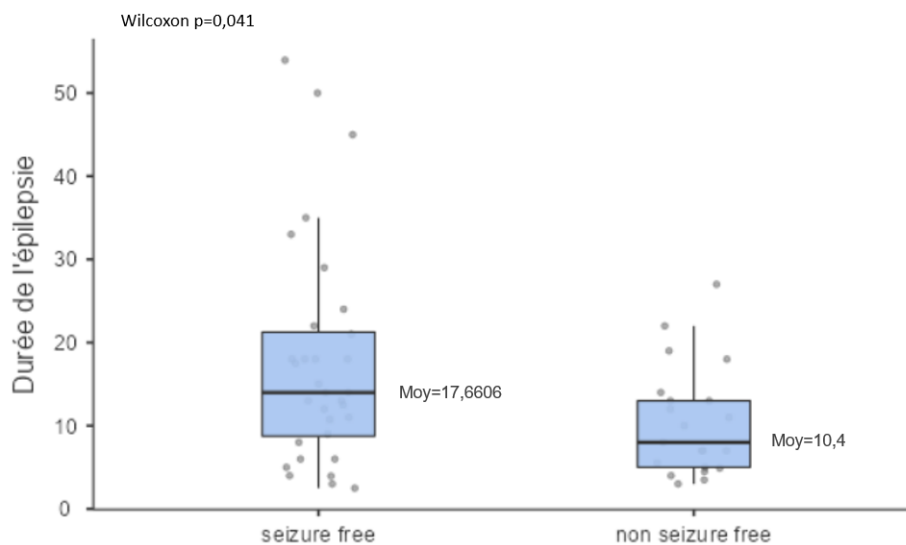


Figure 16. Durée de l'épilepsie chez les patients libres des crises ou non libres des crises. Chaque point correspond à un patient.

En regardant la corrélation entre la durée de l'épilepsie et le score Engel (Fig.17), il existe également une tendance à une corrélation négative, les patients avec un moins bon résultat chirurgical ayant une durée de maladie plus courte ($p=0.052$, $r=-0.269$, Spearman).

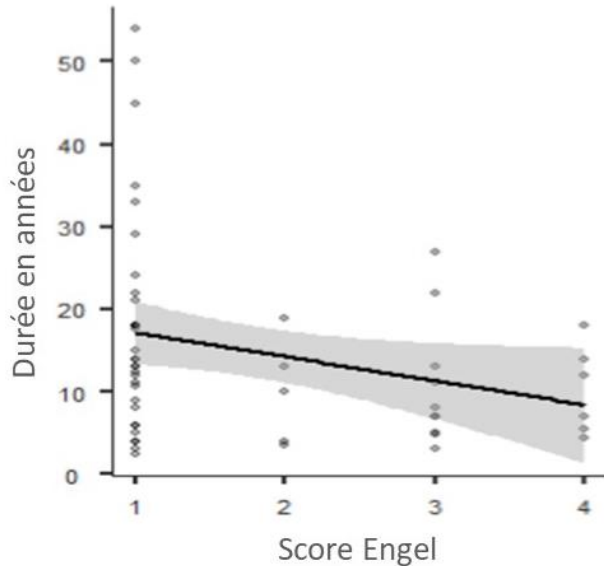


Figure 17. Corrélation entre le devenir chirurgical selon le score d'Engel et durée de l'épilepsie.

Corrélation avec l'imagerie structurale

Nous avons comparé le nombre de régions appartenant à l'EZ selon l'EI ou le cEI entre les patients ayant une lésion visible à l'IRM et ceux avec une IRM normale (Fig. 18). Pour l'EZ définie selon l'EI, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes ($p=0.36$, Wilcoxon). Lorsque l'EZ est définie selon le cEI, on retrouve une tendance à un plus grand nombre des régions épileptogènes chez les patients IRM-négatifs comparativement au groupe de l'IRM lésionnelle, elle reste cependant statistiquement non significative ($p=0.13$, Wilcoxon).

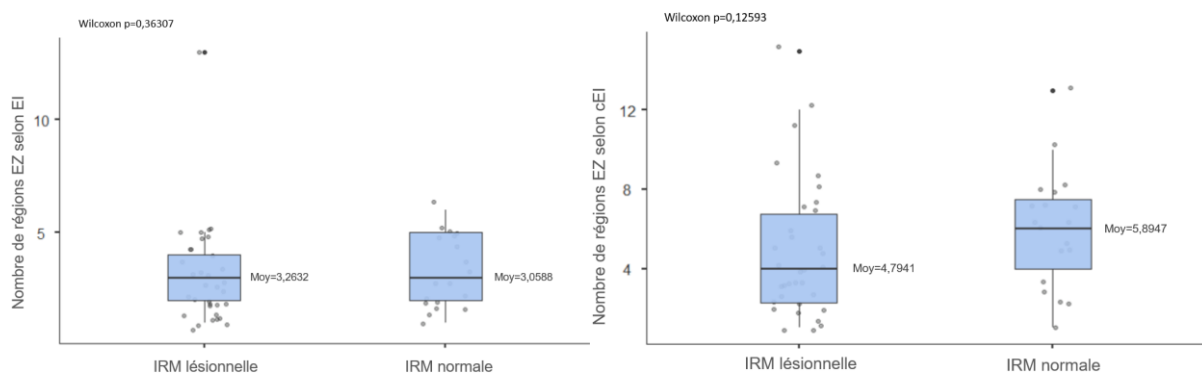


Figure 18. Nombre de région épileptogènes définies selon l'EI (gauche) et le cEI (droite) chez les patients avec une IRM lésionnelle ou IRM-négatifs. Chaque point correspond à un patient.

4 DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective, nous avons estimé la zone épileptogène, en employant deux outils de quantification du signal SEEG critique, l'Index d'Épileptogénicité (EI¹⁹) et le Connectivity Index (cEI⁶⁷) chez les patients opérés pour une épilepsie focale pharmacorésistante, ainsi que l'apport de ces marqueurs de l'épileptogénicité pour le pronostic chirurgical. Nous avons également recherché des facteurs pronostiques de la chirurgie de l'épilepsie en étudiant le lien entre les caractéristiques de la zone épileptogène et les paramètres cliniques.

4.1 L'étendue de la résection de la zone épileptogène et le devenir chirurgical

L'extension de la zone épileptogène, ainsi que l'exhaustivité de la résection de l'EZ représentent des variables prédictives indépendantes du pronostic, tant dans les cas lésionnels⁷⁴ que dans les cas non lésionnels⁷⁵. Dans la littérature, la résection incomplète de l'EZ est associée à un moins bon pronostic post-chirurgical. Dans une revue systématique de 14 études rassemblant 3013 patients rapportant l'étendue de la résection, West et al. ont retrouvé que les patients ayant subi une intervention chirurgicale considérée comme complète étaient significativement plus susceptibles d'atteindre un bon résultat chirurgical que ceux avec une résection incomplète⁷. Najm et al.⁷⁶, décrivent parmi les causes de récurrence de crises précoces après la chirurgie, la cartographie inadéquate de l'étendue du foyer épileptique. Des données semblables ont été rapportées par Englot et al.⁷⁷ dans une cohorte pédiatrique, identifiant comme facteurs associés à une persistance de l'épilepsie des tissus épileptogènes résiduels adjacents à la cavité de résection (40%), une zone épileptogène supplémentaire distante de la cavité de résection (32%), et la présence d'un syndrome épileptique hémisphérique (28%).

Dans notre étude, en accord avec les données de littérature, le taux de résection de l'EZ était plus élevé chez les patients libres de crises comparativement aux patients non guéris, tant lorsqu'elle était établie par l'analyse visuelle que par l'EI ou par le cEI. Cependant, cette différence était statistiquement significative uniquement pour l'EZ définie par les marqueurs quantitatifs de l'épileptogénicité (EI ou cEI) et en utilisant comme ROI les contacts SEEG. A noter que l'analyse par contacts rajoute en puissance statistique par rapport à l'analyse par régions cérébrales (plusieurs électrodes par région), mais il peut y avoir un biais statistique dû à un effet de sur-échantillonnage de l'EZ. Ensuite, toujours en comparant ces deux groupes, le nombre des régions (et des contacts) épileptogènes selon le cEI restant épargnés de la résection était statistiquement plus important chez les patients en échec chirurgical. Cette même tendance était démontrée pour les régions épileptogènes définies selon l'EI, sans attendre la significativité. De plus, lorsque on évalue les performances de deux outils de quantification en prenant comme référence la résection chirurgicale, tout en ayant une précision équivalente à l'EI, le cEI a montré un meilleur recall, et donc une sensibilité supérieure à l'EI pour détecter les régions épileptogènes incluses dans la résection.

Ces résultats suggèrent un lien entre l'exhaustivité de la résection de l'EZ établie à l'aide des marqueurs quantitatifs d'épileptogénicité et le pronostic chirurgical. Ils constituent ainsi un argument fort en faveur d'une réelle plus-value de l'utilisation de ces outils quantitatifs, en particulier du cEI qui semble plus sensible que l'EI pour détecter des régions épileptogènes, y compris lorsqu'elles ne sont pas repérées par l'analyse visuelle. Cet avantage est probablement dû à une estimation de l'impact de la connectivité fonctionnelle sur l'étendue de l'EZ, grâce à l'emploi des out-degrees, mais également dû à une plus grande sensibilité du cEI à détecter les patterns d'initiation

des crises comportant des fréquences de décharge plus basses⁶⁷. A noter cependant que parmi les régions détectées comme épileptogènes mais non réséquées peuvent se trouver des faux-positifs, e.g. lorsqu'un rythme rapide physiologique (réaction d'éveil cortical, activité du cortex moteur etc...) est capté par l'EI ou le cEI. Des régions non réséquées mais définies comme épileptogènes pourraient aussi être des régions dont l'épileptogenité est plus basse et possiblement réversible selon des mécanismes liés à l'épileptogenèse secondaire⁷⁸.

La déconnexion de certains nodes du réseau également, causée par l'acte chirurgical pourrait aussi intervenir comme cela est montré dans les modèles computationnels⁷⁹.

4.2 L'étendue de la zone épileptogène, le pronostic chirurgical et la durée de l'épilepsie

Dans notre étude, un lien statistiquement significatif entre le nombre de régions épileptogènes et le pronostic chirurgical n'a pas pu être établi. Ce lien n'a pas non plus été démontré pour le nombre de régions se trouvant dans la zone de propagation (cf. matériels supplémentaires). Compte tenu que les corrélations significatives entre l'étendue de la résection de l'EZ, ou le nombre de régions épileptogènes non réséquées et le résultat chirurgical ont bien été démontrées, cela suggère que la résection complète de l'EZ est probablement plus déterminante pour le résultat chirurgical que sa taille.

En revanche, nous avons retrouvé une corrélation négative, statistiquement significative entre le nombre des régions épileptogènes détectées par le cEI et la durée de l'épilepsie. Cette tendance a est également retrouvée, mais non significative, pour l'EI. Ce résultat peut paraître contre-intuitif. Il est cependant cohérent avec une autre observation issue de la présente étude, qu'il existe une corrélation inverse entre la durée de l'épilepsie et le pronostic chirurgical, avec une durée significativement plus courte chez les patients non libres des crises ou ayant un moins bon résultat chirurgical selon le score d'Engel. On peut donc supposer que chez les patients avec une durée de maladie plus brève, il existe tout de même un impact de l'extension plus grande de l'EZ sur le pronostic chirurgical étant moins favorable. Cependant, ces résultats restent en discordance avec le concept classique de l'épileptogenèse secondaire⁷⁸, basé sur le modèle de « kindling »⁸⁰, qui présume une expansion spatiale du réseau épileptogène dans le temps, avec des régions cérébrales initialement saines devenant épileptogènes lorsqu'elles sont stimulées de manière répétitive à une intensité initialement inférieure au seuil de génération des décharges épileptiques. Cela a été particulièrement suggéré dans le cadre de l'épilepsie avec hamartome hypothamique (HH), avec, pour un certain nombre des cas, un délais temporel allant de plusieurs mois à plusieurs années entre l'apparition des crises gélastiques, générées par l'HH, et le début des autres types des crises, générées par les régions corticales pouvant représenter des réseaux épileptogènes indépendants⁸¹. La même étude avait montré l'existence d'un lien entre la durée de l'épilepsie avec HH et le pronostic chirurgical : les meilleurs résultats chirurgicaux étaient obtenus lorsque la durée de l'épilepsie avant la chirurgie ne dépassait pas 10 ans. Cette observation semble être un argument clinique en faveur d'un mécanisme d'extension de l'épileptogenèse dans lequel la durée d'exposition à la stimulation jouait un rôle majeur. Cependant, il s'agit dans le cas de l'hamartome hypothalamique d'un syndrome épileptique bien particulier, avec des phénotypes cliniques hétérogènes, dans lequel un réseau épileptogène d'emblée distribué peut exister. Un tel scénario trouve parfaitement sa place dans le cadre du concept physiopathologique des réseaux épileptogènes. Une organisation de la zone épileptogène en réseau, pouvant s'étendre largement au-

délà de d'une lésion épileptogène, a été proposée pour expliquer les échecs après une léSIONECTOMIE complète dans des lésions telles que les tumeurs neurodéveloppementales, la dysplasie corticale focale³⁵ ou le cavernome³⁶. Une corrélation entre la durée d'évolution de la maladie et l'extension des réseaux épileptogènes a été montrée dans les épilepsies temporales et frontales¹⁹³⁵³³ mais pas dans les épilepsies postérieures³⁴ ou les épilepsies bi-temporales³¹. Ces études englobaient de plus des patients opérés et non opérés au contraire de la présente étude où tous les patients avaient été opérés. Les cas avec des réseaux les plus étendus et potentiellement non opérables ont été exclus et cela peut expliquer l'absence de relation avec la durée de la maladie.

Un autre aspect pouvant contribuer à cette corrélation inverse entre la durée de l'épilepsie et l'outcome pourrait être l'existence des périodes de pharmacosensibilité au cours de la maladie, pouvant durer plusieurs années, avec par conséquent, un délai plus important pour ces patients avant d'être référés en centre tertiaire pour un bilan pré-chirurgical, comparativement à ceux avec une évolution vers une pharmacorésistance d'emblée, ou une fréquence très élevée des crises marquant des formes plus sévères dès le départ.

En vue de ces éléments, une explication plausible à nos résultats tiendrait alors dans l'observation que le pronostic chirurgical est plus lié au phénotype du réseau, plutôt qu'à son évolutivité temporo-spatiale. Ce n'est ni le nombre de régions épileptogènes, ni l'évolution éventuelle de ce nombre avec le temps qui importe, mais plutôt sa sévérité initiale.

A noté qu'il existe un autre biais de sélection dans notre étude du fait qu'il s'agit d'une cohorte regroupant les cas adultes et pédiatriques. Or chez les enfants, la durée d'évolution est plus courte, et les étiologies de l'épilepsies souvent de plus mauvais pronostic : on retrouve ainsi une plus grande proportion de pathologies malformatives comme les dysplasies de type 1, connues pour être de mauvais pronostic²⁵, ou de causes génétiques. En regardant les aspects liés à l'âge, nous avons cependant constaté que les enfants dans notre cohorte sont en majorité libres des crises après chirurgie : en réalisant les mêmes analyses mais en excluant les enfants de moins de 10 ans au moment de la SEEG, nous avons retrouvé cette même tendance à une durée plus courte chez les patients non libres des crises que chez les patients guéris, bien que les valeurs ne soient plus significatives (voir matériels supplémentaires).

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative pour l'EI, mais en revanche nous observons une tendance à une extension plus grande de l'EZ selon le cEI chez les patients IRM-négatifs, bien que non significative non plus. On retrouve cette dimension dans la littérature : la lésion éventuellement repérée sur l'imagerie peut faire partie du réseau, mais n'est pas en soi déterminante de l'étendue du réseau épileptogène⁸². En revanche plusieurs études ont documentées des réseaux épileptogènes habituellement plus vastes chez les patients IRM-négatifs, que leurs épilepsies soient temporales¹⁹, pariétales⁸³, frontales⁸⁴, ou occipitales³⁴. Corollairement, il a été suggéré que les crises avec des patterns plus lents sont plus distribuées. On retrouve effectivement une proportion légèrement plus élevée de patterns lents dans les épilepsies à IRM normales (30 % contre 19 %) ²⁹. Et effectivement, dans l'article princeps, Balatskaya et al.⁶⁷ constataient déjà que le cEI (et les out-degrees) était plus efficace que l'EI dans les cas à IRM normal. Nous retrouvons donc un résultat allant dans la même direction dans notre étude.

Enfin, il a été démontré que l'absence de lésion visualisée par IRM était liée à un pronostic moins favorable, tant pour les cas temporaux⁸⁵ qu'extra-temporaux⁸⁶. Dans une analyse complémentaire (voir matériels supplémentaires), nous avons également retrouvé dans notre série une proportion plus importante de cas lésionnels que de cas non lésionnels chez les patients libres des crises comparativement à ceux en échec chirurgical, en accord avec les données existantes de la littérature.

4.3 Aspects méthodologiques et limitations

Notre étude est basée sur les données de la SEEG. Sa résolution temporelle est excellente. Cependant, le placement et l'échantillonnage spatial des électrodes de SEEG sont motivés par des nécessités cliniques : les schémas d'implantation sont particuliers et individuels à chaque patient. Il en ressort une inévitable hétérogénéité des enregistrements. Nous avons également inclus dans notre analyse tous les patients ayant été opérés après SEEG. Ce recrutement exhaustif s'accompagne là encore d'une certaine hétérogénéité : hétérogénéité dans les types d'épilepsie, dans les durées d'évolution, dans les étiologies sous-jacentes et les thérapeutiques médicamenteuses prises en amont.

Toutes ces particularités amènent à un certain nombre de biais et de limitations, mais qui sont celles de la pratique quotidienne, et la significativité obtenue pour nos résultats s'accorde ainsi bien avec une pratique clinique 'de terrain'.

En pratique courante, les limites de l'EZ sont définies en examinant visuellement les signaux SEEG. Or certains enregistrements intracrâniens sont réalisés avec de nombreux contacts d'électrodes (jusqu'à 200), ce qui est un processus d'examen fastidieux, réalisé par des neurophysiologistes hautement qualifiés. De plus, même après une exploration intracrânienne, l'EZ peut être difficile à estimer, par exemple à cause d'une distribution spatiale très complexe de la décharge ictale. Une approche plus rapide et quantitative pour étudier l'EZ pourrait améliorer l'inspection visuelle des signaux IEEG. Par rapport à l'inspection visuelle, l'analyse quantitative des signaux intracrâniens cherche à (i) accélérer la détection et la localisation de la EZ, (ii) fournir des résultats précis et objectifs, (iii) réduire le biais dû à l'opérateur et (iv) aider à comprendre l'ictogénèse et la physiopathologie des réseaux épileptogènes impliqués.⁵⁴

Bien que de nombreux outils d'analyses aient été créés et leurs performances comparées à l'examen visuel (voir partie introduction, et pour une review, voir Andrzejak⁵⁴), leur utilisation en pratique courante est moins documentée. Dans cette étude, nous avons pu appliquer deux outils d'analyse quantitative de signal sur une cohorte large, et représentative du recrutement d'un centre de chirurgie de l'épilepsie. Nous avons pu prouver la robustesse de nos outils, ainsi que leur pertinence en pratique courante : bien que ni l'EI ni le cEI ne puissent remplacer l'analyse visuelle, ils constituent un filet de sécurité permettant par exemple d'établir d'une manière objective, le gradient de l'épileptogénicité entre plusieurs structures impliquées simultanément ou avec un délais très bref en début de crise, ou en donnant au clinicien des informations précieuses sur l'organisation spatiale du réseau épileptogène, visualisable dans l'imagerie anatomique du patient. Cependant, ces outils nécessitent toujours une supervision et une interprétation humaine. Il s'agit encore d'outils d'analyse *semi*-automatiques, où il est possible de faire varier les paramètres. L'évaluation d'une analyse entièrement automatique des outils serait utile pour évaluer son utilisabilité par l'investigateur novice.

Les patterns « lents » d'initiation des crises restent toujours moins bien captés que les patterns rapides, et la construction du cEI comme somme arithmétique des out-degree et de l'EI est certainement un champ d'amélioration important. De futurs travaux devraient par exemple viser à pondérer l'importance de l'un ou de l'autre dans le calcul total pour plus de précision, voire à incorporer de nouveaux paramètres dans un nouvel outil.

Concernant l'estimation de l'étendue de la résection de la zone épileptogène, nous avons opté pour une analyse visuelle, basée sur une analyse coupe par coupe des images IRM pré- et post-opératoires co-registrées. Cette approche donne une estimation moins fine du volume de la résection, comparativement à une approche automatique, basée sur la mesure des voxels. Cependant, cette dernière technique utilise une parcellation informatique pour déterminer les régions cérébrales réséquées, avec un risque d'erreurs encore important, lorsqu'il s'agit d'un volume cérébral comportant une cavité d'exérèse. Dans la continuité de notre approche, nous avons choisi de considérer une région comme réséquée si au moins 50% de la région était ablatée. Cette définition arbitraire était nécessaire afin d'aboutir à une binarité (réséquée ou non réséquée), indispensable à nos calculs et compte tenu de la limitation de précision liée à l'analyse visuelle.

5 Conclusions

- L'exhaustivité de la résection de la zone épileptogène définie par l'EI et par le cEI est associée au meilleur pronostic chirurgical.
- Le nombre des régions épileptogènes selon le cEI restant épargnés de la résection est plus important chez les patients en échec chirurgical.
- Le cEI montre une meilleure sensibilité que l'EI à identifier les régions épileptogènes, pour une précision égale.
- Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le nombre de régions épileptogènes et le pronostic chirurgical ni la présence ou non d'une lésion à l'IRM.
- Il existe une corrélation négative entre le nombre des régions épileptogènes détectées par le cEI et la durée de l'épilepsie, ainsi qu'entre la durée de l'épilepsie et le pronostic chirurgical.
- Le pronostic chirurgical semble être plus lié au phénotype du réseau épileptogène, pouvant être distribué dès le départ, qu'à son évolutivité temporo-spatiale.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015;17:243–253.
2. Thijs RD, Surges R, Brien TJO, Sander JW. Seminar Epilepsy in adults. *Lancet* [online serial]. Elsevier Ltd; 2019;6736. Accessed at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0).
3. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58:17–26.
4. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* [online serial]. Elsevier Ltd; 2016;15:106–115. Accessed at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2).

5. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev.* 2020;72:606–638.
6. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The cost of epilepsy in the United States: An estimate from population- based clinical and survey data. *Epilepsia.* 2000;41:342–351.
7. West S, Nevitt SJ, Cotton J, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019.
8. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery - A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia.* 2013;54:840–847.
9. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin / Clin Neurophysiol* [online serial]. Elsevier Masson SAS; Epub 2017. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005>.
10. L'ÉPILEPSIE EN FRANCE. Epub 2010.:1–9.
11. Verger A, Lagarde S, Maillard L, Bartolomei F, Guedj E. Brain molecular imaging in pharmaco-resistant focal epilepsy: Current practice and perspectives. *Rev Neurol (Paris)* [online serial]. Elsevier Masson SAS; 2018;174:16–27. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2017.05.001>.
12. Lagarde S, Lagarde S, Électrophysiologique É, Seeg S-électroencéphalographie. Étude Électrophysiologique en Stéréo-Électroencéphalographie (SEEG) de la Connectivité Fonctionnelle Inter-Ictale dans les Épilepsies Focales Pharmacorésistantes : le modèle des Malformations du Développement Cortical To cite this version : HAL Id : dum. Epub 2018.
13. Avoli M, Herbert H, Jasper and the basic mechanisms of the epilepsies. *Epilepsia.* 2010;51:6–7.
14. Cossu M, Chabardès S, Hoffmann D, Lo Russo G. Explorations préchirurgicales des épilepsies pharmacorésistantes par stéréo-électro-encéphalographie : principes, technique et complications. *Neurochirurgie.* 2008;54:367–373.
15. Cardinale F, Cossu M, Castana L, et al. Stereoelectroencephalography: Surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery.* 2013;72:353–366.
16. Jehi L, Friedman D, Carlson C, et al. *HHS Public Access.* 2016;56:1526–1533.
17. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin* [online serial]. Elsevier Masson SAS; 2018;48:5–13. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005>.
18. Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, et al. Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. *Epilepsia.* 2017;58:66–72.
19. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: A quantified study from intracerebral EEG. *Brain.* 2008;131:1818–1830.
20. Bancaud J, Talairach J. [Epilepsy of the supplementary motor area: a particularly difficult diagnosis in children]. *Rev Neuropsychiatr Infant. France;* 1965;13:483–499.
21. Talairach J, Bancaud J, Bonis A, et al. Surgical therapy for frontal epilepsies. *Adv Neurol. United States;* 1992;57:707–732.
22. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: General principles. *Epileptic Disord.* 2006;8:1–9.

23. Kahane P, Landré E. La zone épileptogène. *Neurochirurgie*. 2008;54:265–271.
24. Baud MO, Perneger T, Rácz A, et al. European trends in epilepsy surgery. *Neurology*. 2018;91:e96–e106.
25. Lagarde S, Buzori S, Trebuchon A, Carron R. The repertoire of seizure onset patterns in human focal epilepsies : Determinants and prognostic values. *Epub* 2018.:1–11.
26. Lagarde S, Roehri N, Lambert I, et al. Interictal stereotactic-EEG functional connectivity in refractory focal epilepsies. *Brain*. 2018;141:2966–2980.
27. Besson P, Bandt SK, Proix T, et al. Anatomic consistencies across epilepsies: A stereotactic-EEG informed high-resolution structural connectivity study. *Brain*. 2017;140:2639–2652.
28. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*. 2017;58:1131–1147.
29. Lagarde S, Buzori S, Trebuchon A, et al. The repertoire of seizure onset patterns in human focal epilepsies: Determinants and prognostic values. *Epilepsia*. 2019;60:85–95.
30. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. England; 2001;124:1683–1700.
31. Aubert S, Bonini F, Curot J, et al. The role of sub-hippocampal versus hippocampal regions in bitemporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol [online serial]*. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2016;127:2992–2999. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2016.06.021>.
32. Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Neural networks underlying epileptic humming. *Epilepsia*. 2002;43:1001–1012.
33. Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, et al. Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2014;55:264–277.
34. Marchi A, Bonini F, Lagarde S, et al. Occipital and occipital “plus” epilepsies: A study of involved epileptogenic networks through SEEG quantification. *Epilepsy Behav [online serial]*. Elsevier Inc.; 2016;62:104–114. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.014>.
35. Aubert S, Wendling F, Régis J, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain*. 2009;132:3072–3086.
36. Sevy A, Gavaret M, Trebuchon A, et al. Beyond the lesion: The epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Res [online serial]*. Elsevier B.V.; 2014;108:701–708. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.018>.
37. Guye M, Régis J, Tamura M, et al. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2006;129:1917–1928.
38. Courtens S, Colombet B, Trébuchon A, et al. Graph measures of node strength for characterizing preictal synchrony in partial epilepsy To cite this version : HAL Id : hal-01322604 synchrony in partial epilepsy. *Epub* 2016.
39. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Bourien J, Chauvel P. Epileptic fast intracerebral EEG activity: Evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*. 2003;126:1449–1459.
40. Evangelista E, Bénar C, Bonini F, et al. Does the thalamo-cortical synchrony play a role in seizure termination? *Front Neurol*. 2015;6.
41. van Mierlo P, Papadopoulou M, Carrette E, et al. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization [online]. *Prog. Neurobiol*.

- Elsevier Ltd; 2014. p. 19–35. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.06.004>.
42. Proix T, Bartolomei F, Guye M, Jirsa VK. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain* [online serial]. 2017;31:13292–13300. Accessed at: http://fdslive.oup.com/www.oup.com/pdf/production_in_progress.pdf.
 43. Bertram EH, Mangan PS, Zhang D, Scott CA, Williamson JM. The midline thalamus: Alterations and a potential role in limbic epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:967–978.
 44. Bartolomei F, Trébuchon A, Bonini F, et al. What is the concordance between the seizure onset zone and the irritative zone? A SEEG quantified study. *Clin Neurophysiol* [online serial]. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2016;127:1157–1162. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.029>.
 45. Bourien J, Bartolomei F, Bellanger JJ, Gavaret M, Chauvel P, Wendling F. A method to identify reproducible subsets of co-activated structures during interictal spikes. Application to intracerebral EEG in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:443–455.
 46. Malinowska U, Badier JM, Gavaret M, Bartolomei F, Chauvel P, Bénar CG. Interictal networks in Magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:2789–2805.
 47. Gavaret M, Trébuchon A, Bartolomei F, et al. Source localization of scalp-EEG interictal spikes in posterior cortex epilepsies investigated by HR-EEG and SEEG. *Epilepsia*. 2009;50:276–289.
 48. Bartolomei F, Trébuchon A, Gavaret M, Régis J, Wendling F, Chauvel P. Acute alteration of emotional behaviour in epileptic seizures is related to transient desynchrony in emotion-regulation networks. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:2473–2479.
 49. Bettus G, Wendling F, Guye M, et al. Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2008;81:58–68.
 50. Matt Stead S, Bower M, Worrell G. High-frequency oscillations in epileptic brain. *Epilepsy Mech Model Transl Perspect*. 2010;23:367–378.
 51. Jacobs J, Wu JY, Perucca P, et al. Removing high-frequency oscillations: A prospective multicenter study on seizure outcome. *Neurology*. 2018;91:e1040–e1052.
 52. Roehri N, Bartolomei F. Are high-frequency oscillations better biomarkers of the epileptogenic zone than spikes? *Curr Opin Neurol*. 2019;32:213–219.
 53. Riedel KS, Basseville M, Nikiforov I V., Basseville M. Detection of Abrupt Changes: Theory and Application. *Technometrics*. 1994;36:326.
 54. Andrzejak RG, David O, Gnatkovsky V, et al. Localization of Epileptogenic Zone on Pre-surgical Intracranial EEG Recordings: Toward a Validation of Quantitative Signal Analysis Approaches. *Brain Topogr*. 2015;28:832–837.
 55. David O, Blauwblomme T, Job AS, et al. Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain*. 2011;134:2898–2911.
 56. Gnatkovsky V, Francione S, Cardinale F, et al. Identification of reproducible ictal patterns based on quantified frequency analysis of intracranial EEG signals. *Epilepsia*. 2011;52:477–488.
 57. Singh S, Sandy S, Wiebe S. Ictal onset on intracranial EEG: Do we know it when we see it? State of the evidence. *Epilepsia*. 2015;56:1629–1638.
 58. Hebbink J, Meijer H, Huiskamp G, van Gils S, Leijten F. Phenomenological network models: Lessons for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2017;58:e147–e151.

59. Stam CJ, van Straaten ECW, Van Dellen E, et al. The relation between structural and functional connectivity patterns in complex brain networks. *Int J Psychophysiol* [online serial]. Elsevier B.V.; 2016;103:149–160. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.011>.
60. Lopes da Silva F, Pijn JP, Boeijinga P. Interdependence of EEG signals: Linear vs. nonlinear Associations and the significance of time delays and phase shifts. *Brain Topogr*. 1989;2:9–18.
61. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:474–480.
62. Wendling F. Identification de réseaux épileptogènes par modélisation et analyse non linéaire des signaux SEEG Identification of epileptogenic networks from modeling and nonlinear analysis of SEEG signals. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* [online serial]. 2001;31:139–151. Accessed at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987705301002556>.
63. Franaszczuk PJ, Bergey GK. Application of the directed transfer function method to mesial and lateral onset temporal lobe seizures. *Brain Topogr*. 1998;11:13–21.
64. Korzeniewska A, Crainiceanu CM, Kuś R, Franaszczuk PJ, Crone NE. Dynamics of event-related causality in brain electrical activity. *Hum Brain Mapp*. 2008;29:1170–1192.
65. Baccalá LA, Sameshima K. Partial directed coherence: A new concept in neural structure determination. *Biol Cybern*. 2001;84:463–474.
66. Avena-Koenigsberger A, Misić B, Sporns O. Communication dynamics in complex brain networks. *Nat Rev Neurosci* [online serial]. Nature Publishing Group; 2018;19:17–33. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.149>.
67. Balatskaya A, Roehri N, Lagarde S, et al. The “Connectivity Epileptogenicity Index” (cEI), a method for mapping the different seizure onset patterns in StereoElectroEncephalography recorded seizures. *Clin Neurophysiol* [online serial]. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2020;131:1947–1955. Accessed at: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.029>.
68. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Aktuelle Neurol*. 2001;28:305–312.
69. Colombet B, Woodman M, Badier JM, Bénar CG. AnyWave : A cross-platform and modular software for visualizing and processing electrophysiological signals. *J Neurosci Methods* [online serial]. Elsevier B.V.; 2015;242:118–126. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.017>.
70. Medina Villalon S, Paz R, Roehri N, et al. EpiTools, A software suite for presurgical brain mapping in epilepsy: Intracerebral EEG. *J Neurosci Methods* [online serial]. Elsevier B.V.; 2018;303:7–15. Accessed at: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.03.018>.
71. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1201–1218.
72. Barrat A, Barthélemy M, Vespignani A. Modeling the evolution of weighted networks. *Phys Rev E - Stat Physics, Plasmas, Fluids, Relat Interdiscip Top*. 2004;70:12.
73. Wang HE, Scholly J, Triebkorn P, et al. VEP atlas: An anatomic and functional human brain atlas dedicated to epilepsy patients. *J Neurosci Methods* [online serial]. Elsevier B.V.; 2021;348:108983. Accessed at: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108983>.

74. McIntosh AM, Averill CA, Kalnins RM, et al. Long-term seizure outcome and risk factors for recurrence after extratemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012;53:970–978.
75. Jayakar P, Dunoyer C, Dean P, et al. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: Integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia*. 2008;49:758–764.
76. Najm I, Jehi L, Palmi A, Gonzalez-Martinez J, Paglioli E, Bingaman W. Temporal patterns and mechanisms of epilepsy surgery failure. *Epilepsia*. 2013;54:772–782.
77. Englot DJ, Han SJ, Rolston JD, et al. Epilepsy surgery failure in children: A quantitative and qualitative analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14:386–395.
78. Morrell F. Secondary Epileptogenesis in Man. *Arch Neurol*. 1985;42:318–335.
79. An S, Bartolomei F, Guye M, Jirsa V. Optimization of surgical intervention outside the epileptogenic zone in the virtual epileptic patient (VEP). *PLoS Comput Biol*. 2019;15:1–25.
80. Jou S Bin, Kao IF, Yi PL, Chang FC. Electrical stimulation of left anterior thalamic nucleus with high-frequency and low-intensity currents reduces the rate of pilocarpine-induced epilepsy in rats. *Seizure* [online serial]. BEA Trading Ltd; 2013;22:221–229. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.12.015>.
81. Scholly J, Staack AM, Kahane P, et al. Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia*. 2017;58:32–40.
82. Lagarde S, Scholly J, Popa I, et al. Can histologically normal epileptogenic zone share common electrophysiological phenotypes with focal cortical dysplasia? SEEG-based study in MRI-negative epileptic patients. *J Neurol* [online serial]. Springer Berlin Heidelberg; 2019;266:1907–1918. Accessed at: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09339-4>.
83. Bartolomei F, Gavaret M, Hewett R, et al. Neural networks underlying parietal lobe seizures: A quantified study from intracerebral recordings. *Epilepsy Res* [online serial]. Elsevier B.V.; 2011;93:164–176. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.12.005>.
84. Bonini F, McGonigal A, Wendling F, et al. Epileptogenic networks in seizures arising from motor systems. *Epilepsy Res* [online serial]. Elsevier B.V.; 2013;106:92–102. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.011>.
85. Berkovic SF, Mc Intosh AM, Kalnins RM, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: An actuarial analysis. *Neurology*. 1995;45:1358–1363.
86. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Lüders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*. 2007;130:574–584.

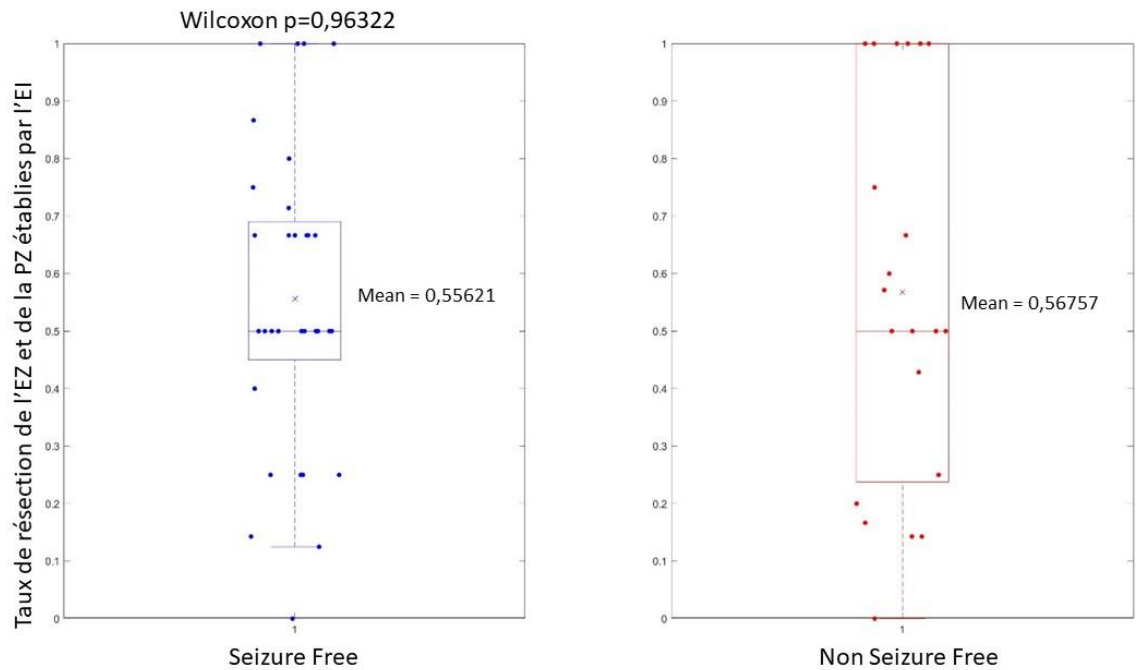
MATERIELS SUPPLEMENTAIRES

Figure 1 : taux de résection par régions de la zone épileptogène (EZ) et de la zone de propagation (PZ) combinées, selon l'EI (en haut).

mean SF=0.55621, mean NSF=0.56757, Wilcoxon $p=0.96322$

et le cEI (en bas)

mean SF=0.52211, mean NSF=0.5267, Wilcoxon $p=0.94908$



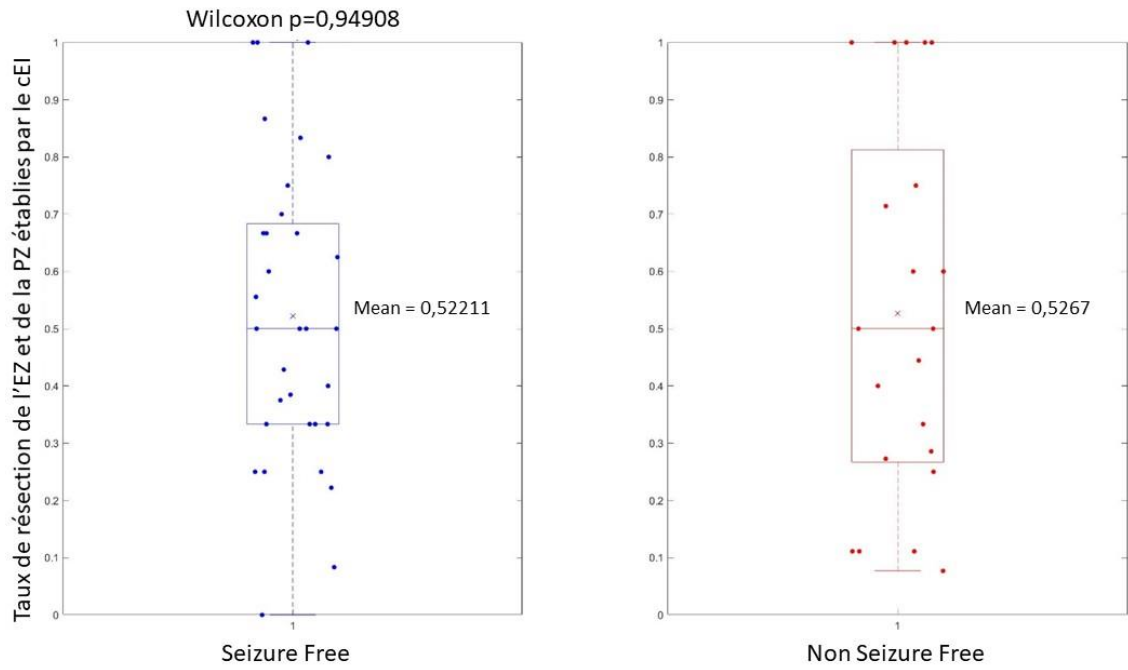
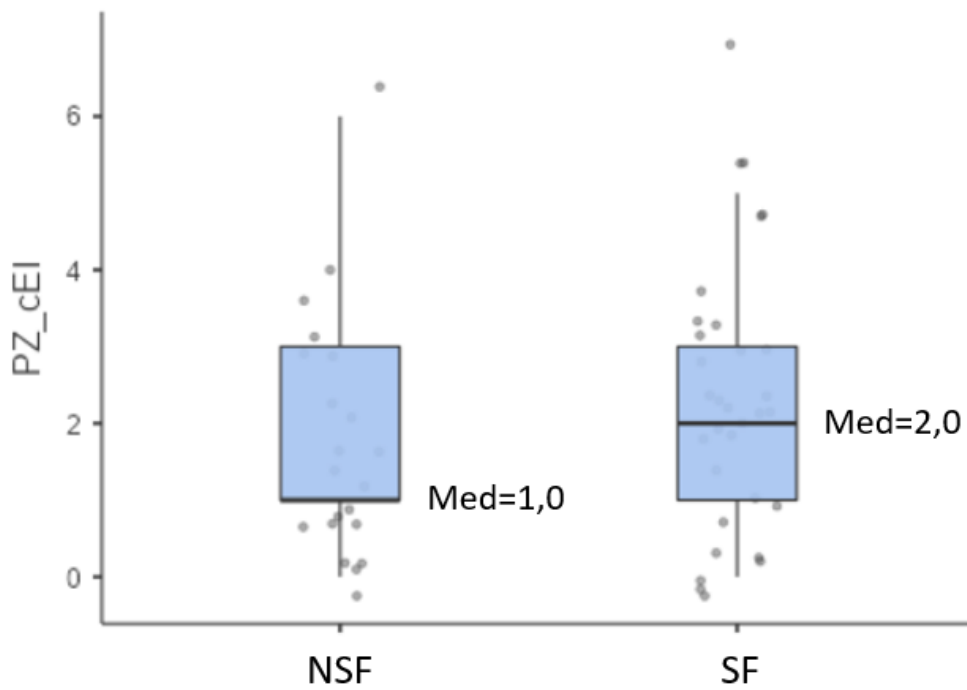
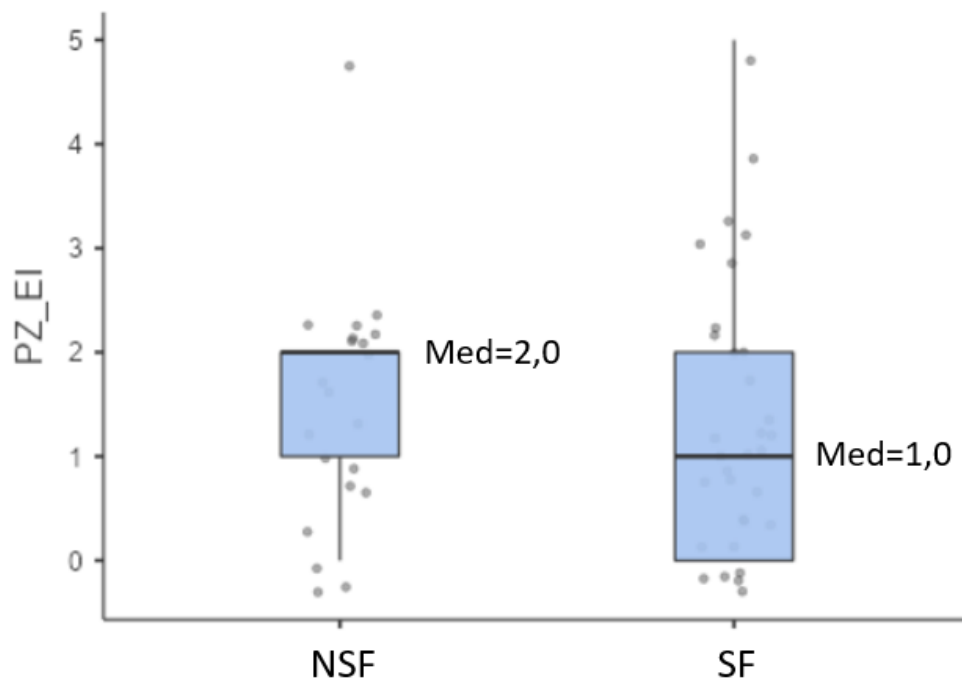


Figure 2 : nombre de régions appartenant à la PZ, selon le cEI(en haut).
 médiane NSF =1.0, médiane SF=2.0 et l'EI (en bas) médiane NSF =2.0, médiane SF=1.0 en fonction du
 résultat chirurgical, independant Mann-Whitney $p>0.05$

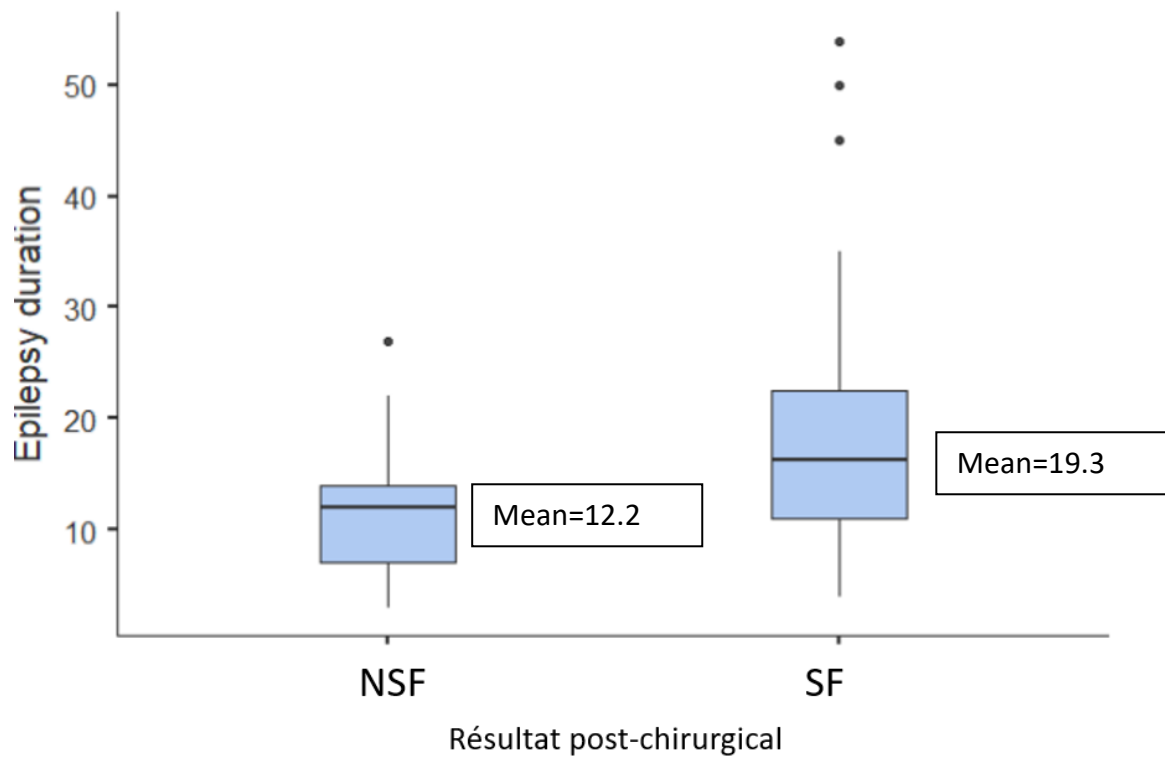




Independent Samples T-Test

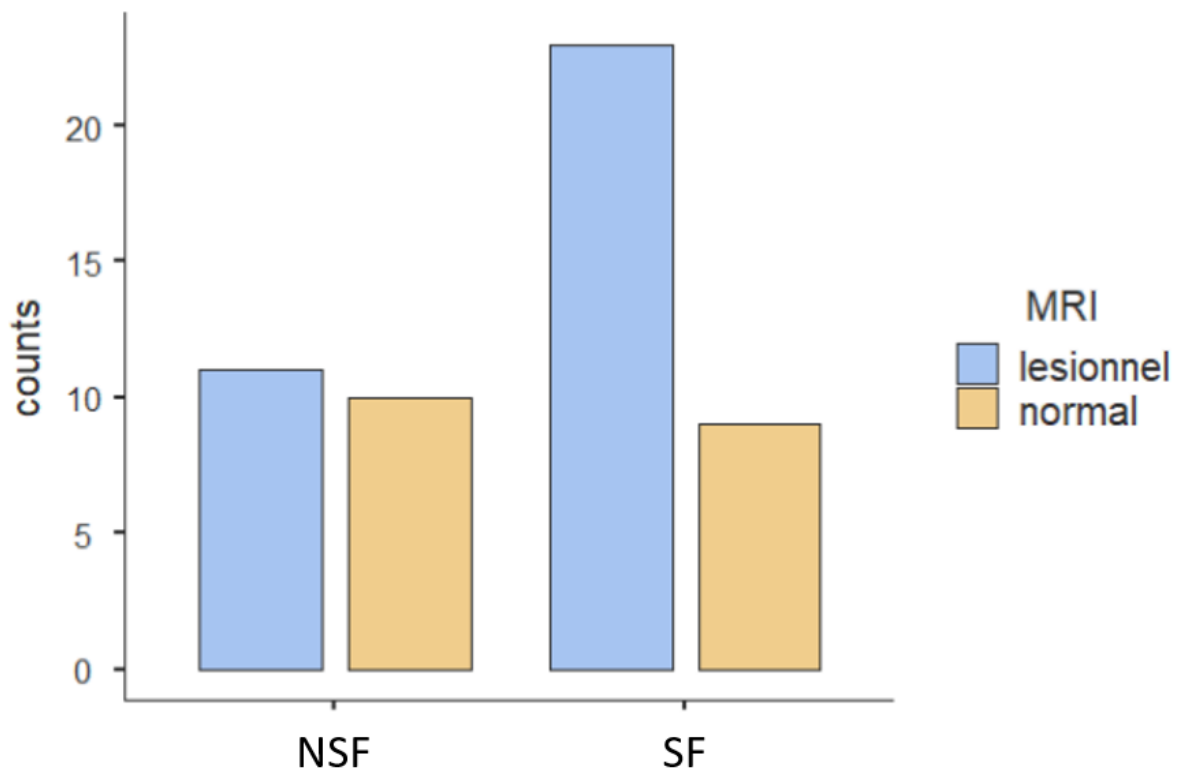
		Statistic	p
PZ_EI	Mann-Whitney U	293	0.416
PZ_cEI	Mann-Whitney U	281	0.312

Figure 3 : corrélation entre durée d'évolution de la maladie épileptique et outcome, uniquement chez les patients de plus de 10 ans au moment de la SEEG. En haut la représentation graphique des distributions, au milieu le descriptif de la nouvelle population (0=NSF, 1=SF), et en bas le résultat du test non paramétrique de Mann-Whitney. Independant Mann-Whitney $p > 0.05$



	engel class	Epilepsy duration
N	0	17
	1	28
Missing	0	0
	1	0
Mean	0	12.2
	1	19.3
Median	0	12.0
	1	16.3
Minimum	0	3.00
	1	4.00
Maximum	0	27.0
	1	54.0
<hr/>		
		statistic p
Epilepsy duration	Mann-Whitney U	160 0.067

Figure 4 : répartition des patients présentant des IRM normales ou lésionnelles selon l'outcome chirurgical. En haut la représentation graphique des distributions, au milieu le descriptif de la nouvelle population, et en bas le résultat de la corrélation. Mann-Whitney >0.05.



Descriptives

	MRI	outcome
N	lesionnel	34
	normal	19
Missing	lesionnel	0
	normal	0
Mean	lesionnel	0.676
	normal	0.474
Median	lesionnel	1.00
	normal	0
Minimum	lesionnel	0
	normal	0
Maximum	lesionnel	1
	normal	1

Independent Samples T-Test

		statistic	p
MRI	Mann-Whitney U	271	0.155

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.