

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Épilepsie pharmacorésistante explorée par SEEG : risque
et utilité des électrodes insulaires, données de connectivité
et résultats chirurgicaux**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2024
à 14 heures au pôle formation

Par Hugues BULTEAU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Monsieur le Docteur Maxime CHOCHOI

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Iulia PECIU-FLORIANU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ACM	Artère Cérébrale Moyenne
AG	Anesthésie Générale
ALG	<i>Anterior Long Gyrus</i> (gyrus long antérieur)
AMS	Aire Motrice Supplémentaire
ASG	<i>Anterior Short Gyrus</i> (gyrus court antérieur)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DCF	Dysplasie Corticale Focale
DS	Déviation Standard
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i> (Imagerie en tenseur de diffusion)
EEG	Électro-Encéphalo-Gramme
EI	Évènement Indésirable
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LITT	<i>Laser Interstitial Thermal Therapy</i> (Thérapie Thermique Interstitielle au Laser)
MCD	<i>Malformation of Cortical Development</i> (Malformation du développement cortical)
MSG	<i>Middle Short Gyrus</i> (gyrus court moyen)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDS	<i>Paroxysmal Depolarization Shift</i>
PLG	<i>Posterior Long Gyrus</i> (gyrus long postérieur)
PSG	<i>Posterior Short Gyrus</i> (gyrus court postérieur)
Q1	1 ^{er} quartile

Q3	3 ^e quartile
QI	Quotient Intellectuel
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RF-TC	<i>RadioFrequency-ThermoCoagulation</i> (Thermocoagulation par radiofréquence)
SEEG	Stéréo-Électro-EncéphaloGraphie
SIPO	Soins Intensifs Post-Opératoires
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in EPilepsy</i>
TEP	Tomographie par Émission de Positons
VNS	<i>Vagus Nerve Stimulation</i> (Stimulation du nerf vague)
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive
WHO	<i>World Health Organisation</i> (équivalent OMS : Organisation Mondiale de la Santé)

Sommaire

Avertissement	2
Sigles	4
Sommaire	6
Introduction	9
1 Introduction générale	9
2 Données électrophysiologiques	10
3 Embryologie, anatomie et physiologie de l'insula	12
3.1 Histoire et généralités	12
3.2 Histologie	14
3.3 Anatomie sulco-gyrale	15
3.4 Anatomie vasculaire.....	16
3.4.1 Vascularisation artérielle	16
3.4.2 Drainage veineux	19
3.5 Anatomie fonctionnelle.....	22
3.6 Données de connectivité.....	23
3.6.1 Connectivité structurelle	23
3.6.2 Connectivité fonctionnelle	26
4 L'épilepsie pharmacorésistante	28
4.1 Généralités / épidémiologie	28
4.2 Prise en charge.....	29
4.2.1 Principes généraux.....	29
4.2.2 SEEG	30
4.3 Traitements interventionnels.....	33
4.3.1 Généralités	33
4.3.2 À propos des chirurgies de cortectomie	35
4.3.3 Évolution après cortectomie	37
5 Objectifs	39
Matériel et méthodes.....	40
1 Design de l'étude	40
2 Patients et données	41
2.1 Données recueillies.....	41
2.2 Bilan de phase I	43

3	Analyse de données	44
4	Analyse statistique	45
4.1	Analyses univariées	45
4.2	Analyses bivariées	45
4.3	Significativité	46
5	Cadre réglementaire	46
	Résultats	48
1	Flowchart	48
2	Description des patients à l'inclusion	50
2.1	Descriptif initial	50
2.2	Données du bilan de phase I	52
2.2.1	Hypothèses principales électro-cliniques	52
2.2.2	Hypothèses principales remnographiques	53
2.2.3	Hypothèses principales isotopiques	54
3	Données stéréo-électro-encéphalographiques	55
3.1	Analyse globale.....	59
3.1.1	Effets indésirables	59
3.1.2	Diagnostic final	61
3.1.3	Efficacité globale	69
3.1.4	Diagnostics redressés	70
3.2	Échantillonnage insulaire	71
3.2.1	Données électriques inter-critiques et critiques.....	71
3.2.2	Utilité a postériori.....	73
3.2.3	Sensibilité, spécificité, VPP et VPN.....	74
4	Données chirurgicales	76
4.1	Globales	76
4.1.1	Descriptif des patients opérés	76
4.1.2	Anatomopathologie	77
4.1.3	Efficacité de la chirurgie	78
4.2	À propos des patients dont le foyer épileptogène primaire a été localisé au sein de l'insula	81
4.2.1	Données descriptives	81
4.2.2	Résections insulaires	84
	Discussion	87
1	Principaux résultats.....	87

1.1	Globaux.....	87
1.2	Insulaires.....	87
2	Discussion des résultats	88
2.1	Globaux.....	88
2.1.1	Diagnostiques.....	88
2.1.2	De thermocoagulations	88
2.1.3	Chirurgicaux	89
2.2	Insulaires.....	89
2.2.1	Diagnostiques.....	89
2.2.2	De thermocoagulations	91
2.2.3	Chirurgicaux	92
3	Discussion de la méthode.....	93
4	Perspectives / significativité clinique.....	95
	Conclusion	97
	Liste des tables	98
	Liste des figures	99
	Références.....	101

Introduction

1 Introduction générale

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique caractérisée par la survenue récurrente de crises imprévisibles. Elle affecte environ 1% de la population mondiale, soit plus de 50 millions de personnes dans le monde [1], c'est la maladie neurologique la plus fréquente si l'on exclue la migraine [2]. L'ILAE (*International League Against Epilepsy*) définit l'épilepsie comme l'affection cérébrale caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques [3,4]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'épilepsie comme une affection du cerveau caractérisée par une durabilité de la condition pendant au moins 24 heures, marquée par au moins 2 crises non provoquées (ou réflexes) survenant à plus de 24 heures d'intervalle, ou par 1 crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises similaires au cours des dix prochaines années. La définition peut également inclure le diagnostic d'un syndrome épileptique. Un syndrome épileptique est défini comme un ensemble de caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques, souvent étayées par des résultats étiologiques spécifiques (structuraux, génétiques, métaboliques, immunitaires et infectieux) [3].

L'épilepsie pharmacorésistante se définit par l'échec de 2 essais adéquats de médicaments anti-épileptiques appropriés, utilisés aux posologies correctes, administrés en monothérapie ou en association, à produire une rémission durable des crises [4]. Un peu moins d'un tiers des épileptiques sont pharmacorésistants [5].

L'épilepsie pharmacorésistante peut justifier, après un bilan de phase I bien conduit, d'une prise en charge neurochirurgicale, **diagnostique** avec la SEEG, **thérapeutique curative** si celle-ci est focale et qu'un foyer épileptogène est identifié et accessible à une cortectomie, ou *symptomatique* si la cause de l'épilepsie ne peut être traitée mais que les symptômes peuvent être réduits (par exemple avec une stimulation du nerf vague, une callosotomie ou une hémisphérotomie).

La Stéréo-Électro-Encéphalographie (SEEG) a été imaginée et développée dans les années 1960 par Jean Talairach (psychiatre et neurochirurgien) et Jean Bancaud (neurochirurgien) [6]. Elle a à la fois (surtout) un intérêt **diagnostique** avec

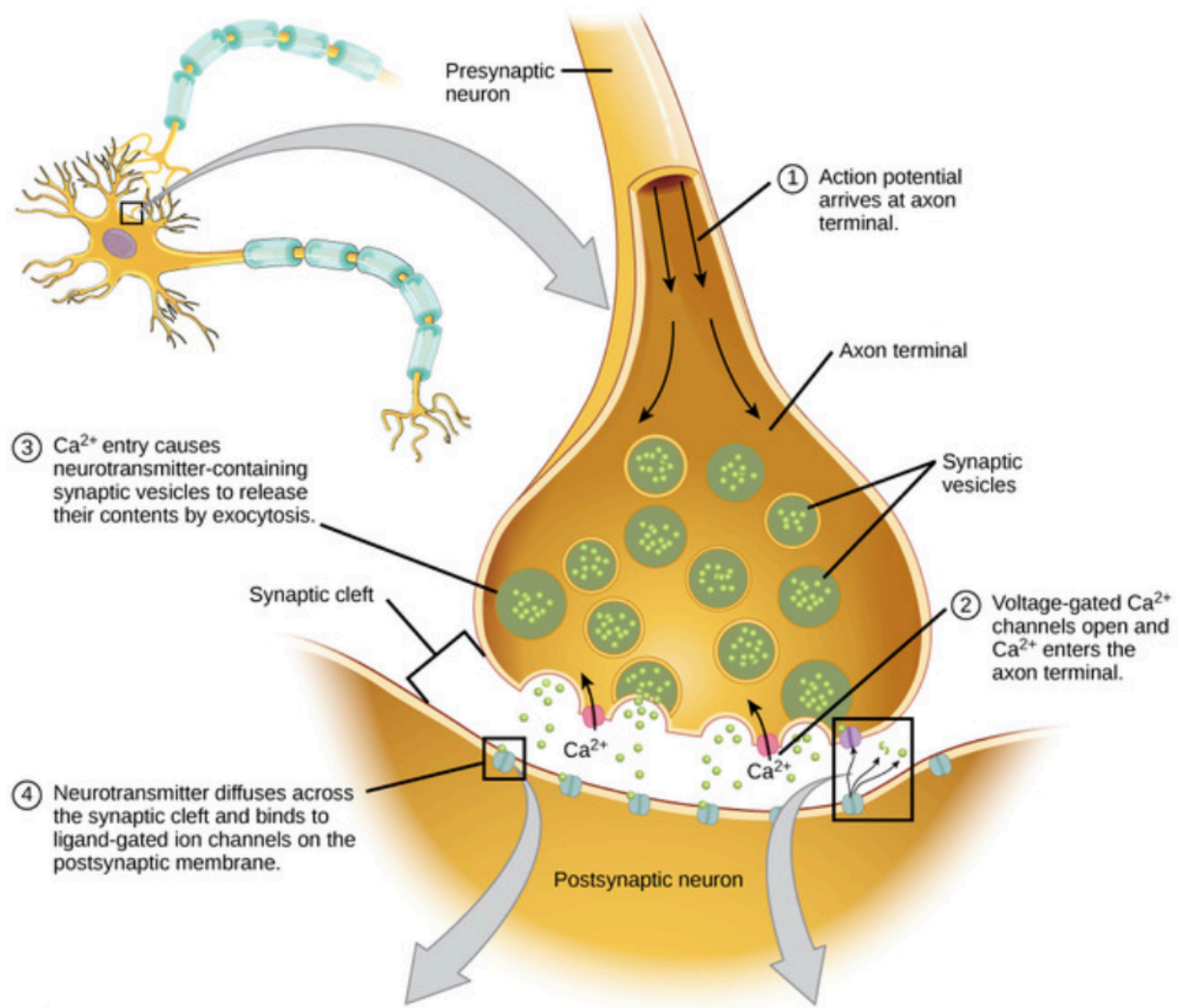
l'établissement de corrélations anatomo-électro-cliniques impossibles avec l'EEG de scalp standard, mais également un intérêt **thérapeutique** (mineur) avec les thermocoagulations. De plus, elle permet, lors de l'éventuelle chirurgie future, de circonscrire les limites de la résection parenchymateuse. Il s'agit d'une technique invasive, qui consiste à introduire des électrodes profondes dans le cerveau, de manière stéréotaxique (donc à partir d'un système de coordonnées tridimensionnelles dans les plans X, Y et Z permettant une précision inframillimétrique) afin d'enregistrer l'activité électrique neuronale permettant ainsi de cartographier les circuits neuronaux impliqués dans la génération et la propagation des crises. Bien que les symptômes ictaux peuvent aider à délimiter la zone épileptogène, leur spécificité reste imparfaite [7] [8–10] [11], ceci justifiant la réalisation d'une SEEG dans certains cas sélectionnés.

2 Données électrophysiologiques

L'EEG est un examen ancien (1^{ère} description en 1925, passage à l'Homme en 1929) inventé par Hans Berger, neurologue et psychiatre allemand. Après avoir été moins utilisé dans les années 1960 avec le développement de l'imagerie cérébrale, il connaît aujourd'hui un regain d'intérêt ; les indications s'élargissent et désormais dans certains services de réanimation, le monitoring de la fonction cérébrale comprend un EEG, comme on le fait depuis longtemps pour d'autres fonctions vitales (cardiaques, pulmonaires, etc).

Il enregistre l'activité électrique générée par les cellules pyramidales corticales. Les cellules pyramidales corticales ont une disposition perpendiculaire à la surface du cortex et parallèles entre elles. Elles occupent les couches III et V du néocortex. Leur activité est synchronisée par des interneurons. Au niveau d'une synapse, le neurotransmetteur se fixe sur son récepteur post-synaptique, et entraîne ainsi l'ouverture de canaux ioniques (sodiques, calciques dont Cav3 responsable du courant T, etc), et donc l'entrée intracellulaire de charges positives. Le milieu extra-cellulaire péri-synaptique se retrouve donc en déficit de charges positives, et des charges positives à distance vont se déplacer pour combler ce manque. Ce déplacement de charges positives crée un courant ionique (Figure 1).

Figure 1. Fente synaptique et gradient électro-chimique



Ces courants ioniques sont de faible intensité et ne peuvent être captés individuellement par des électrodes de surface ; néanmoins la disposition des cellules pyramidales permet la sommation spatio-temporelle de tous ces courants ioniques élémentaires, ce qui aboutit à un courant ionique suffisamment intense pour être détectable par les électrodes de surface en EEG.

L'EEG enregistre donc l'activité synaptique, et non les potentiels d'action, des cellules pyramidales corticales (l'activité des autres types de cellules n'est pas enregistrée).

Lors d'une crise, on observe une décharge excessive, paroxystique, hypersynchrone d'une population de neurones du cortex cérébral, se traduisant sur l'EEG par une décharge de pointes-ondes continues à 3 Hz, correspondant à l'activité cellulaire. De façon concomitante, on retrouve dans le milieu extra-cellulaire une bouffée de potentiel d'action, et dans le milieu intracellulaire une PDS (*Paroxysmal Depolarization Shift*)

une dépolarisation transitoire lente (50 – 200 ms) de la membrane cellulaire de tous les neurones, qui, quand elle atteint un certain seuil, engendre une bouffée de potentiel d'action.

La SEEG, en comparaison à l'EEG de scalp standard, permet une meilleure compréhension spatiale et temporelle de l'activité synaptique avec un regard supplémentaire sur la profondeur de la décharge.

3 Embryologie, anatomie et physiologie de l'insula

3.1 Histoire et généralités

Décrite pour la 1^{ère} fois par le Docteur J.C. Reil (anatomiste germanique) en 1809 [12], l'insula tient son nom du mot « *insel* » qui signifie « île » en allemand.

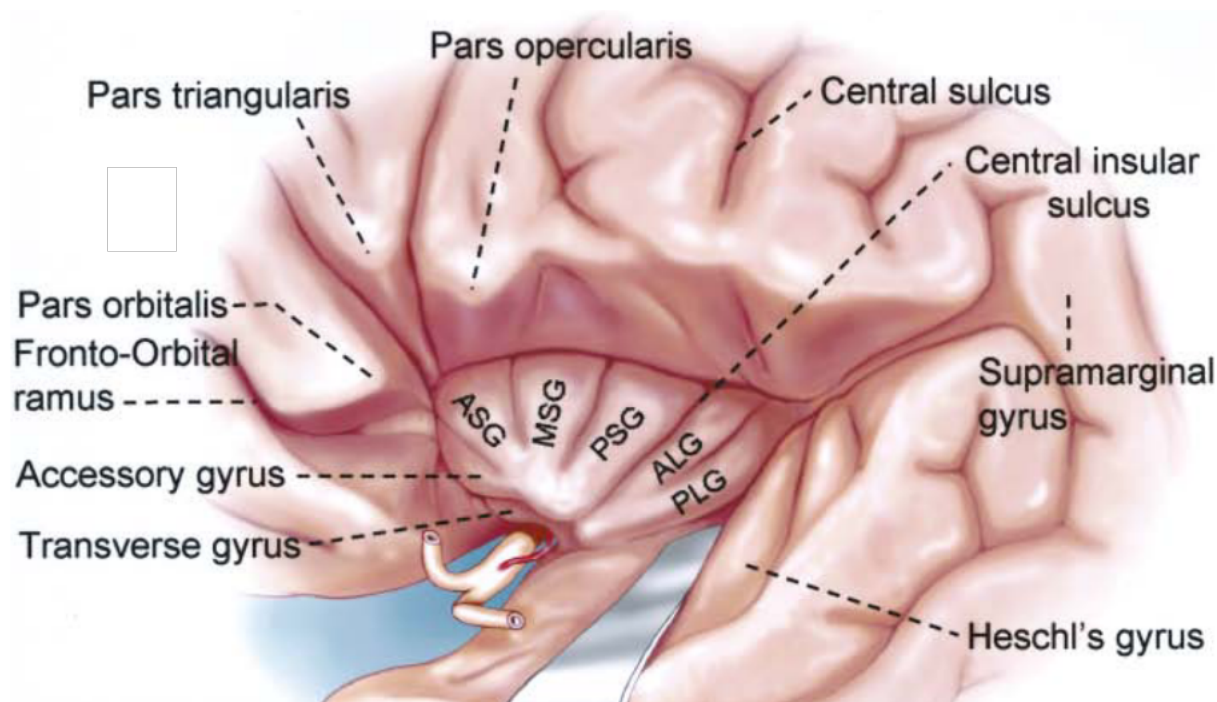
Le cortex insulaire couvre moins de 2 % de la surface corticale totale [13] [14] [15]. L'insula est la seule partie du cortex cérébral qui n'est pas visible directement à la surface, puisque cachée par l'opercule insulaire formé de cortex appartenant aux lobes frontal, pariétal et temporal [14].

En effet, au fur et à mesure du développement cortical, la rotation et le compactage du tissu neural enfouissent l'insula sous la fissure sylvienne, la recouvrant progressivement des lobes (temporal, pariétal, puis frontal) [16]. En particulier chez l'Humain, l'insula droit cesse de croître légèrement plus tôt que celui de gauche, et l'insula gauche est de surface plus large [17–19].

L'opercule insulaire se compose comme suit (Figure 2), à la partie :

- Supérieure : l'opercule **fronto-pariétal** (séparé de l'insula par le sillon péri-insulaire supérieur), composé, d'avant en arrière, par :
 - les pars triangularis et opercularis du gyrus frontal inférieur (F3),
 - le gyrus subcentral, qui coiffe l'extrémité inférieure du sillon central,
 - la partie inférieure du gyrus post-central et le gyrus supra-marginal, qui entourent l'extrémité postéro-supérieure de la fissure latérale.
- Inférieure : l'opercule **temporal** constitué par la face supérieure du gyrus temporal supérieur (T1), avec d'avant en arrière :
 - le planum polare,
 - les gyri temporaux transverses,
 - le planum temporale.
- Antérieure : l'opercule **fronto-orbitaire**, comprenant :
 - la pars orbitalis du gyrus frontal inférieur (F3),
 - la partie postérieure du gyrus orbitaire latéral,
 - et le gyrus orbitaire postérieur.

Figure 2. Anatomie operculo-insulaire, selon Tanriover et al. (J Neurosurg. Volume 100 May 2004) [20]



Directement médialement à l'insula, on retrouve la capsule extrême (fibres blanches associatives), et encore plus médialement le claustrum (zone de substance grise présentant la connectivité neuronale la plus élevée du cerveau par rapport à son volume [21] [22]).

Anatomiquement, l'insula est divisée en 2 parties ; histologiquement, l'insula est divisée en 3 parties [23] [24,25].

3.2 Histologie

Les études sur le développement du cortex humain suggèrent que le cortex insulaire est la première structure corticale à se développer chez le fœtus [16,26]. Celui-ci débute à la 6^e semaine de la vie fœtale, dans une région corticale inférieure qui deviendra plus tard le limen insulae.

Le cortex insulaire est un **isocortex (néocortex)** composé de 6 couches distinctes. La cytoarchitecture du cortex insulaire est variable :

- **agranulaire** dans sa partie antérieure (dont les couches II et IV sont composées de neurones pyramidaux),
- une zone de transition de cortex **dysgranulaire** [14],
- **granulaire** dans sa partie postérieure (dont les couches II et IV contiennent des cellules granulaires).

Chacun a des modèles de coloration histochimique distincts et une connectivité spécifique [19]. Actuellement, il n'y a pas de limites anatomiques précises définies entre ces 3 différentes divisions cytoarchitecturales [16].

L'insula est également une des rares régions cérébrales où l'on retrouve des **neurones en fuseau ou neurones de Von Economo** (découvert par le neurologue autrichien du même nom), dont les fonctions restent débattues mais associées au développement de comportements sociaux complexes et de capacités cognitives et affectives spécialisées (avec en cas de déplétion des désordres neuropsychiatriques et démences) [27] [28]. Ceux-ci se trouvent dans l'insula antérieure, et également dans le cortex cingulaire antérieur, et sont donc impliqués dans des processus tels l'empathie et la conscience de soi, et rendent unique l'insula des Hominidés [16] [29].

3.3 Anatomie sulco-gyrale

Schématiquement, l'insula est composée de 5 à 7 gyri [19] :

- 3 antérieurs, courts : antérieur, moyen et postérieur ;
- 2 postérieurs, longs : antérieur et postérieur ;
- 1 gyrus accessoire, en position antérieure ;
- 1 gyrus transverse (le plus court, se fondant dans le gyrus orbitaire postérieur) [20].

Le **pôle** de l'insula représente la partie antéro-inférieure de l'insula où convergent les gyri transverse et accessoire.

L'**apex** insulaire représente la partie commune dont semblent naître tous les gyri courts antérieurs ; et constitue le point de l'insula le plus proche de la surface de l'hémisphère, donc le plus proéminent latéralement et le plus élevé [20].

Le **limen** insulae est recouvert d'une fine couche de substance grise, il délimite la transition des branches M₁ à M₂ de l'artère cérébrale moyenne et recouvre le faisceau unciné [20]. Le limen insulae est la seule partie de l'insula qui n'est pas délimitée par le sillon péri-insulaire.

Le *récessus* du limen constitue le point de jonction (dépourvu d'artère perforante importante) entre la partie médiale du cortex insulaire et la partie la plus latérale de la substance perforée antérieure [20]. Il constitue un repère chirurgical important dans la chirurgie insulaire afin d'éviter de blesser une artère perforante, constituant ainsi la limite médiale de résection. Sa largeur est d'environ 15 mm [20].

Les sillons insulaires sont les suivants :

- sillon circulaire, avec 3 parties (donc davantage triangulaire que circulaire) : sillons limitants ou péri-insulaires : (séparant l'insula de l'opercule)
 - antérieur (fronto-orbitaire),
 - supérieur (fronto-pariétal),
 - inférieur (temporal) (apparaissant entre la 16^e et la 17^e semaine de gestation [16]) ;
- sillons au sein même de l'insula
 - court : sépare ASG et MSG,
 - pré-central : sépare MSG et PSG,
 - central : sépare gyri courts en avant des gyri longs en arrière,
 - post-central ou long : sépare les 2 gyri longs (ALG et PLG).

Le sillon central de l'insula est l'extension la plus inférieure du sillon central de Rolando [14], néanmoins Tanriover et al. dans leurs dissections cadavériques de 43 hémisphères retrouvent une continuité uniquement dans 9 hémisphères, pour le reste les variations de la portion inférieure du sillon rolandique allaient de 5 mm en avant à 5,9 mm en arrière du sillon central de l'insula [20].

Embryologiquement, la fissure sylvienne apparaît en même temps que les sillons péri-insulaires, formant une échancrure marginale à la 18^e semaine de gestation [16].

3.4 Anatomie vasculaire

3.4.1 Vascularisation artérielle

L'**artère cérébrale moyenne** est la seule source artérielle insulaire [20]. Elle pénètre dans l'insula en franchissant le limen insulae (était M₁, *sphénoïdale* ; et devient M₂, *insulaire*, en se divisant en branches frontales et temporales ; puis deviendra M₃, *operculaire* ; et pour finir M₄, *corticale*) [30]. Les branches frontales vont vasculariser les gyri courts et antérieurs tandis que les branches temporales vont irriguer les gyri longs et postérieurs. Quelques artères perforantes à destinée capsulaire interne naissent des branches artérielles en situation postéro-supérieure et pénètrent l'insula dans la moitié postérieure du sillon central et au niveau des gyri longs [31].

Par sa **circulation artérielle terminale** et ses afférences artérielles provenant de l'artère sylvienne, on comprend qu'un infarctus isolé de l'insula est très inhabituel [32] [17].

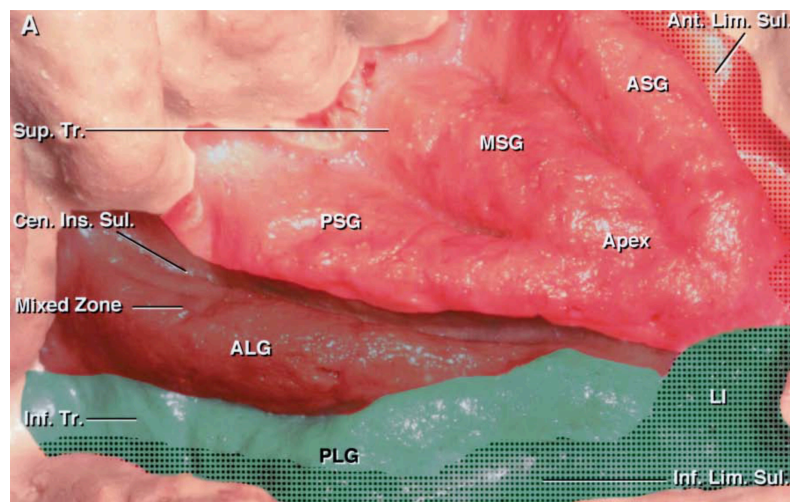
La vascularisation artérielle selon le tronc de l'ACM est la suivante (Figure 3.1) :

- Tronc **supérieur** : alimentant exclusivement ASG, MSG, PSG, apex, sillons court et pré-central, sillon limitant antérieur (avec contribution variable des premières branches pour ce dernier) (*en rouge Figure 3.1*),
- « Zone **mixte** » (alimentation à peu près égale par tronc supérieur ou inférieur) représentée par le sillon central et l'ALG (*en marron Figure 3.1*),
- Tronc **inférieur** : PLG, sillon limitant inférieur et limen (avec fréquemment des branches précoces pour ces 2 derniers) (*en vert Figure 3.1*),

Les branches précoces alimentent donc fréquemment les sillons limitants antérieur et inférieur, et le limen (*en pointillés Figure 3.1*).

Le limen insulae est principalement alimenté par la partie initiale du tronc inférieur, proximale à la 1^{ère} artère corticale. L'artère temporale moyenne, issue d'une branche temporale précoce, lui envoie plus d'artères perforantes que toute autre artère corticale [20].

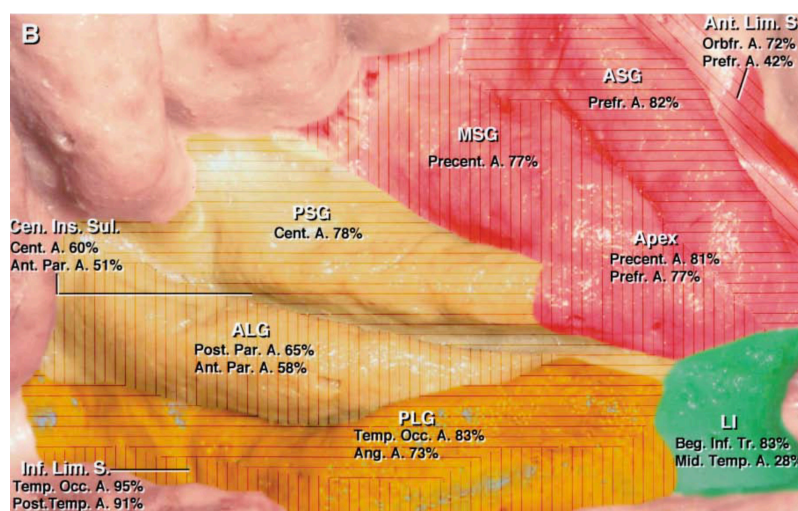
Figures 3. Vascularisation artérielle (selon Tanriover et al., J Neurosurg. Volume 100 May 2004) [20]



3. 1 Selon le tronc de l'ACM (Légende : couleurs : rouge : tronc supérieur / marron : mixte / vert : tronc inférieur ; en pointillés : aires recevant également une vascularisation par les branches précoces)

Les artères nourricières principales des gyri sont (Figure 3.2) :

- ASG : artère préfrontale ;
- MSG : artère pré-centrale ;
- PSG : artère centrale ;
- ALG : artères pariétales postérieure et antérieure ;
- PLG : artères temporo-occipitale et angulaire ;
- Gyrus accessoire : artère orbito-frontale ;
- Gyrus transverse : artère orbito-frontale.



3. 2. Selon l'artère corticale

Tanriover et al. ont retrouvé, qu'à l'exception de l'artère temporopolaire, les 12 artères corticales issues de l'artère sylvienne contribuaient à l'irrigation artérielle insulaire [20].

À noter que le sillon central de l'insula est le site le plus rempli d'artères perforantes insulaires, d'intérêt accru pour les résections chirurgicales.

3.4.2 Drainage veineux

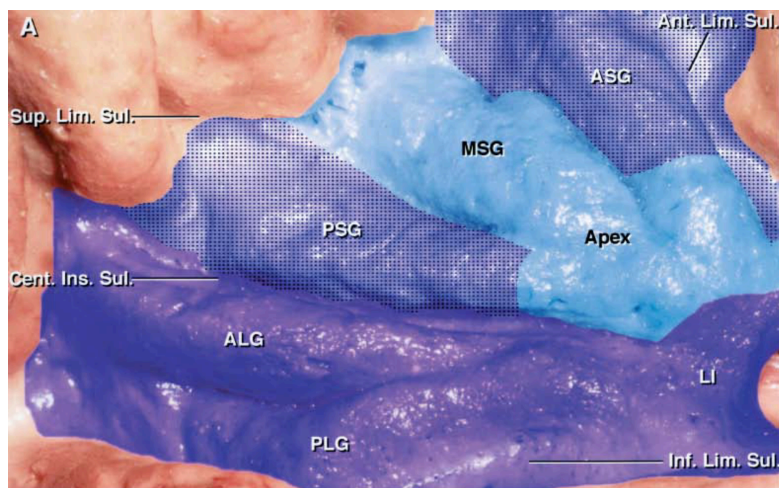
3.4.2.1 Insulaire

Le drainage veineux **insulaire** selon le système superficiel ou profond est le suivant (Figure 4.1) :

- **Profond** : *veine cérébrale moyenne profonde (= veine sylvienne profonde)* : limen, sillon limitant inférieur, gyri longs, sillon insulaire central (*en violet Figure 4.1*) ;
- Zone de **transition** : généralement drainée par les systèmes veineux superficiel et profond (bien que plus fréquemment dans le système veineux profond) : ASG, PSG, sillon limitant antérieur (*en pointillés Figure 4.1*) ;
- **Superficiel** : *veine cérébrale moyenne superficielle (= veine sylvienne superficielle)* : MSG et apex (*en bleu Figure 4.1*).

Les variations anatomiques de nombre, taille, trajet, connexions et drainage des veines cérébrales moyennes superficielle et profonde sont bien plus complexes que les variations anatomiques de l'alimentation artérielle [20] [33].

Figures 4. Drainage veineux (selon Tanriover et al., J Neurosurg. Volume 100 May 2004) [20]

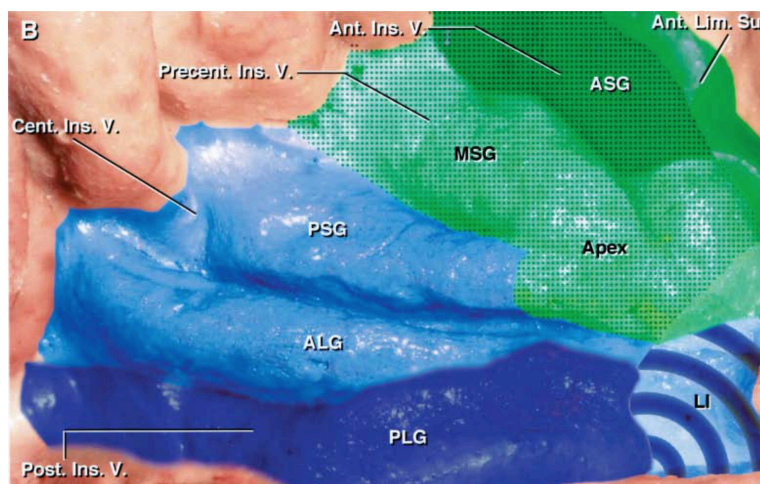


4. 1. Selon le système veineux superficiel ou profond (Légende : couleurs : violet : profond / bleu : superficiel ; pointillés : zone transitionnelle)

La systématisation vasculaire veineuse selon les 4 veines insulaires principales est la suivante (Figure 4.2) :

- Veine insulaire **antérieure** : sillon limitant antérieur et ASG (avec contributions par les veines fronto-sylviennes pour ce dernier) (*en vert foncé Figure 4.2*) ;
- Veine insulaire **pré-centrale** : MSG, apex (avec également des contributions par les veines fronto-sylviennes pour ces deux dernières structures) (*en vert clair Figure 4.2*) ;
- Veine insulaire **centrale** : PSG, ALG, sillon insulaire central (*en vert clair Figure 4.2*) ;
- Veine insulaire **postérieure** : PLG, sillon limitant inférieur (*en bleu foncé Figure 4.2*).

Les veines insulaires centrale et postérieure sont celles qui ont le diamètre et l'aire de drainage les plus larges en comparaison aux autres veines insulaires [20].



4. 2. Selon les veines insulaires (Légende : couleurs : vert foncé : v. ins. antérieure / vert clair : v. ins. pré-centrale / bleu clair : v. ins. centrale / bleu foncé : v. ins. postérieure ; pointillés : aires ayant des anastomoses significatives avec la veine sylvienne superficielle)

Toutes les veines insulaires ont des connexions avec la veine sylvienne superficielle, et la veine insulaire pré-centrale est celle qui a le plus d'anastomoses avec le système veineux superficiel [20].

Il a été décrit pendant longtemps que le tronc veineux de la veine sylvienne profonde était formé par l'union des veines insulaires antérieure, centrale, pré-centrale et postérieure soit des 4 veines insulaires, à proximité du limen insulae. Mais Tanriover et al. n'ont retrouvé ceci que dans 27% des hémisphères disséqués [20]. Déjà, la veine

insulaire antérieure rejoignait fréquemment la veine sylvienne profonde de manière indépendante et distalement par rapport aux veines insulaires centrale et postérieure ; de plus, fréquemment l'une des 4 veines insulaires (et le plus fréquemment la veine insulaire pré-centrale comme énoncé ci-dessus) se déversait dans la veine sylvienne superficielle [20]

Le drainage veineux du **limen** est complexe puisqu'il est drainé par une combinaison des veines insulaires centrale et postérieure dans plus de la moitié des cas, et uniquement par la veine insulaire postérieure dans 40 % des cas. De plus, la zone du limen est la seule drainée presque uniquement par le système veineux profond [20].

3.4.2.2 De l'environnement insulaire

Le drainage veineux se fait préférentiellement, **pour les gyri** :

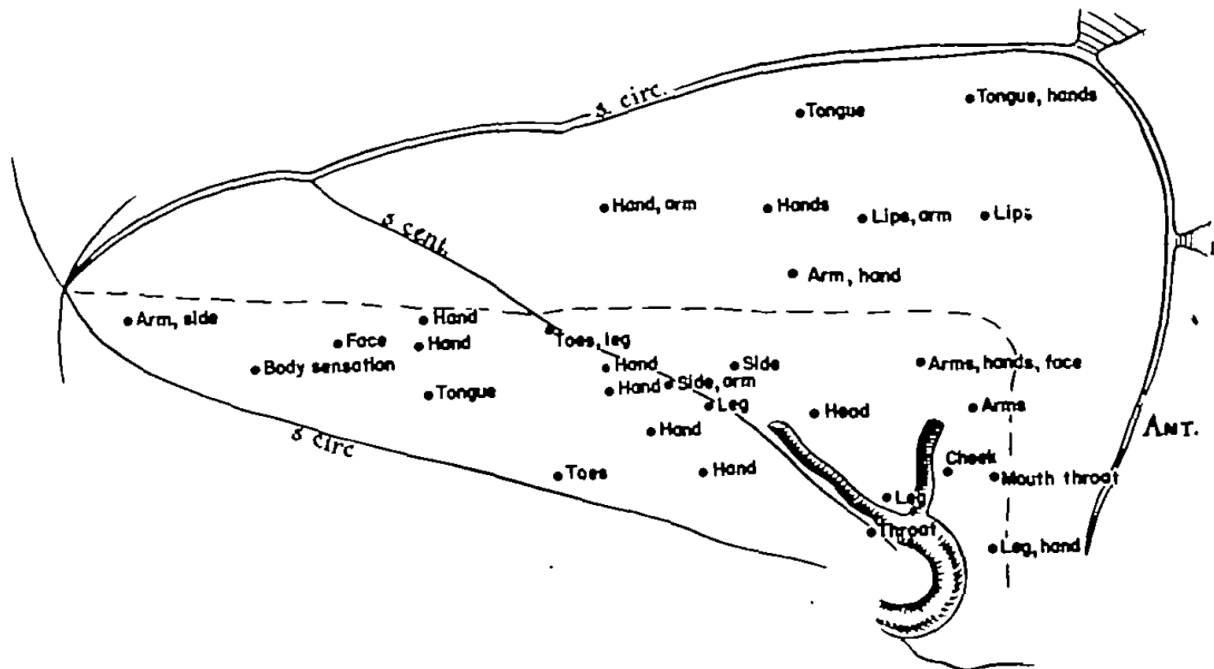
- *frontaux* : vers la veine cérébrale moyenne superficielle, qui peut alors se drainer vers :
 - le sinus sphéno-pariétal (dans 85% des cas),
 - le sinus caverneux,
 - le sinus latéral par le biais de la veine anastomotique inférieure (Labbé).
- *temporaux* : ils peuvent se drainer :
 - vers la veine cérébrale moyenne profonde et la veine basale
 - ou vers le système veineux superficiel, comme les gyri frontaux.

Dans la **fissure latérale dite de Sylvius**, les veines drainant les lobes frontal, temporal et pariétal le long du ramus postérieur de la fissure sylvienne sont appelées respectivement veines fronto-sylviennes, temporo-sylviennes, pariéto-sylviennes. Les veines fronto- et pariéto- sylviennes se drainent majoritairement dans la veine sylvienne superficielle, tandis que les veines temporo-sylviennes majoritairement dans la veine de Labbé. Les veines fronto-sylviennes sont celles qui ont le plus d'anastomoses avec les veines insulaires, et donc celles qui drainent le plus l'insulaire (en comparaison aux veines temporo- et pariéto- sylviennes), bien que les veines temporo-sylviennes sont celles drainant les aires les plus larges [20].

3.5 Anatomie fonctionnelle

Penfield fut probablement le premier à essayer de « cartographier » ce lobe dans *The insula ; further observations on its function*, qu'il a publié en 1955 [34] (Figure 5).

Figure 5. Cartographie insulaire selon Penfield, en 1955 [34]



L'insula est impliquée dans de **très nombreuses fonctions** : informations viscérales motrices/sensorielles, gustatives, olfactives (concernant ces 2 dernières fonctions : les symptômes sont reproduits par les stimulations de la partie médiane du lobe insulaire situé sous l'opercule subcentral [35]), vestibulaires/auditives (auditives surtout au niveau des gyrus long postérieurs et de l'opercule temporal), visuelles, verbales, douloureuses, sensorielles/motrices, entrées liées à la musique et à l'alimentation, modulation de l'attention et des émotions (notamment par ses connexions avec le système limbique en particulier le noyau caudé) dont colère / peur / dégoût / bonheur / tristesse / etc, les désirs conscients comme l'envie de nourriture et la dépendance, l'apprentissage aversif conditionné, les composantes affectives et motivationnelles de la perception de la douleur ; la stabilité de l'humeur, du sommeil, de l'immunosuppression induite par le stress, et du langage, la perception de l'effort pendant un exercice ([36]) ... etc. De nombreuses études émettent l'hypothèse que, chez les primates et rongeurs, l'insula sert à produire un contexte émotionnellement pertinent pour les expériences sensorielles [16] [37]. Wang et al. rapportent même une

amélioration de l'empathie après résection de gliome insulaire [38]. Elle constitue un centre du système nerveux autonome, ce qui explique en partie, pour certains auteurs, le risque de SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) (mort subite et inattendue du patient épileptique) [39–42].

Cette **haute fonctionnalité** explique la **richesse sémiologique** et la **variabilité** (intra et inter individuelle) des crises insulaires, bien détaillées dans de nombreuses études.

Concernant cette sémiologie comitiale, il ne semble pas y avoir de différence significative que le foyer épileptogène soit primitivement localisé dans l'insula ou que l'insula soit une voie de propagation secondaire [43] [44].

La dominance insulaire est quasiment égale entre la droite et la gauche, et ne correspond pas nécessairement à la dominance cérébrale [45] [46].

A l'instar de l'homonculus moteur de Penfield et de l'homonculus somesthésique, il existe une **somatotopie** sensitive au sein de l'insula postérieur [45,47,48].

3.6 Données de connectivité

Les études de connectivité insulaire connaissent un vrai regain d'intérêt ces dernières années. Cette connectivité est à la fois **structurelle**, mais également **fonctionnelle**. Ces 2 types de connectivité sont souvent étudiés conjointement pour comprendre comment la **structure** du cerveau sous-tend son **fonctionnement**.

3.6.1 Connectivité structurelle

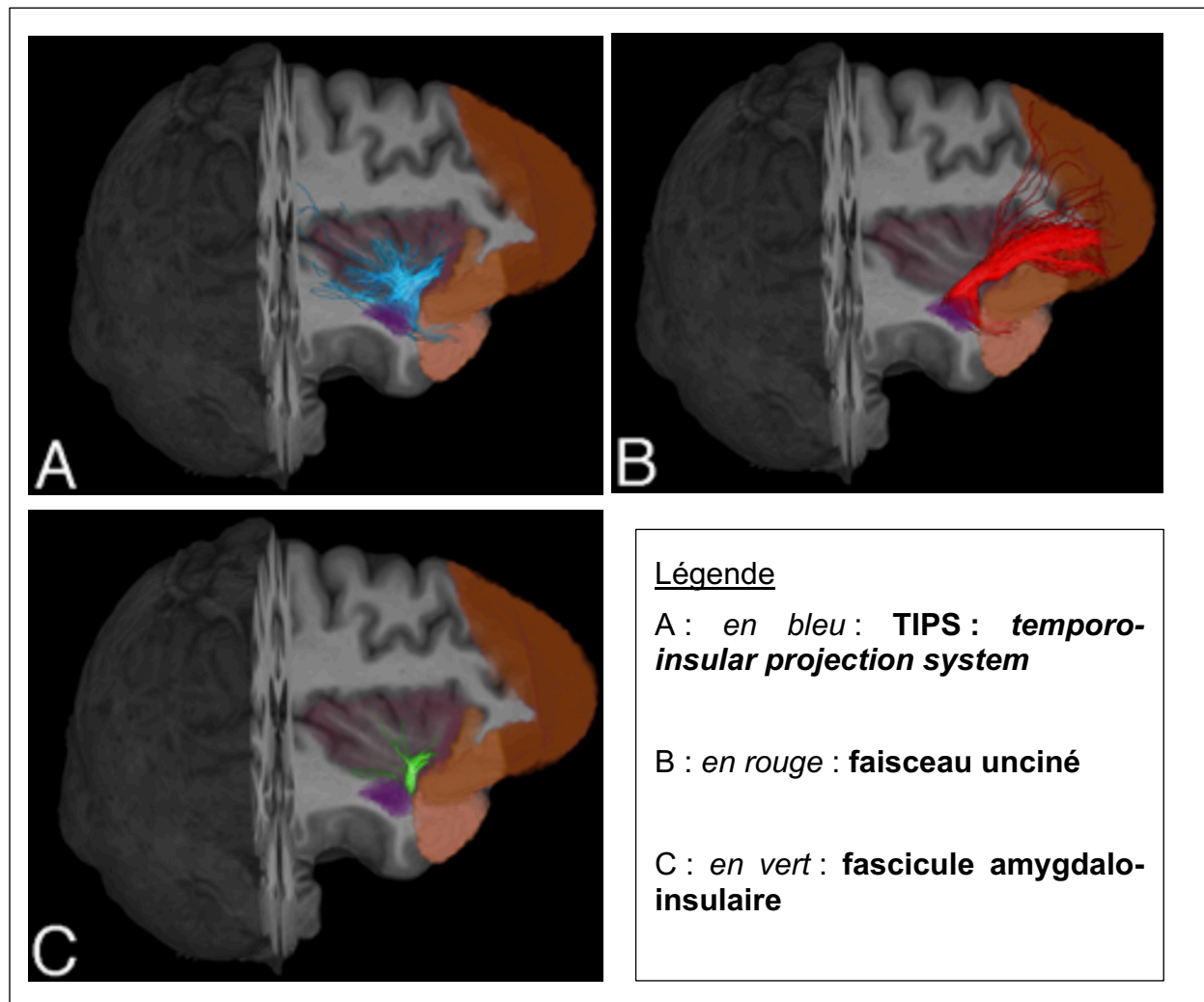
La connectivité structurelle se réfère aux **connexions physiques et anatomiques**.

L'étude de la riche connectivité péri-sylvienne montre que le PSG est le plus connecté parmi les 5 gyri insulaires [49]. Tous les gyri insulaires ont des interconnexions réciproques, à l'exception des ASG et PSG, et ces nombreuses connexions intra-insulaires permettent la transmission rapide d'informations [50].

La plupart des crises temporales se propagent à l'insula, avec un délai de propagation plus court en cas d'épilepsie temporo-mésiale, suggérant la présence de **boucles courtes** au sein d'un réseau péri-limbique [51]. Certaines théories évoquent l'existence d'un « système de projection temporo-insulaire » via le *fascicule amygdalo-*

insulaire, un tractus de substance blanche faisant partie d'un large réseau de fibres courtes d'association de la capsule extrême, et reliant l'insula au lobe temporal et à l'amygdale [49,52] (Figure 6).

Figure 6. Reconstruction IRM-DTI tractographie 3D (selon Nachtergaele, J Neurosurgery, Volume 132, February 2020) [52]



3.6.1.1 Connectivité structurelle de l'insula antérieure

Les connexions entre l'insula antérieure et les structures fronto-mésiales, le cortex cingulaire, l'amygdale, l'hippocampe, le pallidum, les noyaux caudés et accumbens sont désormais bien établies par les analyses tractographiques [53,54].

Le cortex insulaire antérieur (*rostro*)*ventral*, de cytoarchitecture agranulaire, reçoit des informations afférents entre autres du cortex entorhinal, et projette ses efférences notamment vers le cingulaire antérieur, le pôle temporal, le striatum médial ventral et

l'hypothalamus latéral. En raison de ses intimes **connexions avec le système limbique**, cette région est connue pour jouer un rôle dans le **traitement affectif des informations**.

Le cortex insulaire antérieur *dorsal*, dont la cytoarchitecture est dysgranulaire, reçoit lui de nombreux *input* afférant du cortex somatosensoriel primaire (S1 ; aires 1, 2, 3a et 3b de Brodmann) et du sillon temporal supérieur (T₁), et se projette de manière préférentielle vers les cortex orbito-frontal, pré-frontal ventral et cingulaire antérieur, l'opercule frontal, l'AMS, le cortex somatosensoriel secondaire (S2), l'amygdale, le sillon temporal supérieur (T₁), les aires périrhinale et entorhinale, les parties latérale et centrale du striatum ventral [37,55].

3.6.1.2 *Connectivité structurelle de l'insula postérieure*

Ses connexions sont principalement avec la partie postérieure du cortex cingulaire moyen, le cortex temporal postérieur, les aires somatosensorielles et l'AMS [19] [56], et en profondeur le putamen, le thalamus, et le cortex amygdalo-hippocampique [53].

L'insula postérieure dorso-caudale est richement connectée avec les aires cérébrales impliquées dans le traitement de l'information sensitivo-motrice [57]. Elle reçoit des fibres provenant des zones somatosensorielles primaires et rétro-insulaires, du corps amygdaloïde basolatéral, du sillon temporal supérieur (T₁), du striatum dorso-latéral et du cortex entorhinal ; et projette les siennes principalement sur l'AMS ventrale, l'aire somatosensorielle secondaire (S2), le pôle temporal et le thalamus dorsal [37].

La tractographie probabiliste est une technique avancée de neuroimagerie permettant de cartographier les faisceaux de substance blanche, et faisant partie intégrante de l'IRM-DTI (*Diffusion Tensor Imaging*). En effet, les molécules d'eau diffusent préférentiellement le long des axones que de manière perpendiculaire à eux : c'est ce qu'on appelle l'anisotropie. L'IRM-DTI mesure cette fraction d'anisotropie. La tractographie probabiliste s'oppose à la tractographie déterministe dans le sens où elle prend en compte l'incertitude et les variations possibles dans les directions des fibres. Grâce à cette tractographie probabiliste, des études ont identifié une « **zone de transition** » qui présentent des caractéristiques chevauchantes de l'insula antérieure et postérieure [58,59].

Les **neurones pyramidaux de Von Economo** précédemment présentés, contenus au sein du cortex insulaire antérieur ventral comme dorsal, ont des projections vers le cortex cingulaire ipsilatéral (qui contient lui-même aussi des neurones de Von Economo), mais également vers l'insula antérieur controlatéral, la substance grise périaqueducale et le noyau parabrachial (situé dans la partie dorsolatérale de la protubérance annulaire, au sein du tegmentum pontique, et qui possède des fonctions autonomes régulatrices telles que respiratoires et cardiovasculaires, mais également de modulation du stress, des émotions, de la douleur, du goût et de la satiété) [60]. Ceci explique en partie l'implication de l'insula antérieure dans la régulation des fonctions autonomes viscéromotrices. Chouchou et al., par le biais de stimulations insulaires, ont montré que l'insula antérieure était davantage responsable du contrôle parasympathique, alors que l'insula postérieure du contrôle sympathique [61].

3.6.2 Connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle fait référence aux corrélations entre l'activité de différentes régions cérébrales, indépendamment des connexions anatomiques directes.

Cette connectivité fonctionnelle peut être testée sous la forme :

- du « **resting state = task-free** », qualifiée de connectivité fonctionnelle intrinsèque, explorant les domaines d'activités corrélés (réseaux d'état de repos, activité neuronale en cours) ;
- ou alors « **task-activated** », soit lors d'une tâche motrice ou cognitive spécifique.

Damoiseaux et al. ont montré que les réseaux d'état de repos affichaient des changements dans les signaux BOLD ("*Blood Oxygen Level Dependent*", technique d'imagerie utilisée en IRM fonctionnelle (IRMf) qui mesure les variations du niveau d'oxygène dans le sang, ce qui permet de visualiser l'activité cérébrale) qui sont comparables aux réseaux « *task-activated* » [62].

Il convient ici d'évoquer également les **potentiels évoqués cortico-corticaux (PECC)** (ou *CCEPs Cortico-Cortical Evoked Potentials*), réponses électrophysiologiques enregistrées lorsqu'une région corticale est directement stimulée, et que l'activité résultante est mesurée dans d'autres régions du cortex. Elle permet une cartographie

de connexions fonctionnelles entre différentes aires cérébrales, l'évaluation pré-chirurgicale (avec l'identification de zones à préserver afin d'éviter tout déficit neurologique majeur post-opératoire), et l'étude des réseaux de propagation des crises.

Les subdivisions fonctionnelles de l'insula peuvent fonctionner de manière autonome et collaborative [44].

Kurth et al. dans leur méta-analyse se sont concentrés sur les 13 catégories fonctionnelles (émotion, empathie, olfaction, goût, intéroception, douleur, somesthésie, mouvement, attention, langage, parole, mémoire de travail, efficacité mnésique globale) les plus fréquemment associées aux activations au sein de l'insula, les ont regroupées en 4 domaines (social/émotionnel ; olfactif/gustatif ; cognitif ; sensitivomoteur) pour identifier 4 subdivisions ayant une spécificité fonctionnelle : aucune zone activant tous les domaines fonctionnels n'a été identifiée ; toutefois, une petite zone dans l'insula antérieure dorsale a été identifiée comme favorisant l'**intégration multimodale** car elle était activée dans tous les domaines autres que somatosensoriel et moteur [63]. Une autre méta-analyse a évalué à la fois la connectivité fonctionnelle à l'état de repos et la connectivité liée aux tâches sur la base des 6 domaines comportementaux principaux de BrainMap (action, cognition, perception, émotion, intéroception, pharmacologie). L'évaluation de l'accord transmodal entre ces deux types de données fonctionnelles ont indiqué que l'accord était le meilleur pour 2, 9 et 13 subdivisions. Les auteurs ont souligné qu'il existait un degré élevé de **chevauchement** dans les sous-régions activées par des domaines comportementaux particuliers, ce qui est cohérent avec la présence de **fonctions intégratives** [64].

La notion de **gradient** de connectivité insulaire a été énoncée dans de nombreuses études, avec des connexions relativement simples de l'insula postérieure au dépens d'informations sensorielles pures, et celles de l'insula antérieure dorsale (considérée comme l'aire dont la connectivité est la plus complexifiée) facilitant une intégration cognitive et émotionnelle complexe [58]. Craig a énoncé un modèle du « soi sensible » avec des informations se déplaçant vers l'avant à travers l'insula, avec intégration d'informations au fur et à mesure [65,66]. Cauda et al. retrouvent également un gradient de connectivité *sous-corticale*, avec des connexions aux structures sous-

corticales plus fortes dans l'insula rostro-dorsale et avec donc une diminution vers l'insula ventrale et caudale [19].

Également, il a été proposé que l'insula englobe 2 méta-fonctions principales : un réseau de contrôle émotionnel/attentionnel et un réseau d'intégration squelettique-motrice [19]. Nieuwenhuys a émis l'hypothèse que l'insula antérieure et le cingulaire antérieur constituent un « réseau de contrôle central qui guide toute l'activité mentale et le comportement chez l'homme » [15]. Menon et Uddin ont suggéré que l'insula fonctionne en identifiant les événements externes saillants, en modulant le passage de l'attention de base à la mémoire de travail et à l'activation du système nerveux sympathique, et en initiant le cortex cingulaire antérieur pour générer rapidement une réponse motrice [67]. Le *salience detection pattern*, incluant notamment l'insula antérieure et le cortex cingulaire antérieur, bien abordé par F. Cauda et al. [19], est un concept se référant au réseau cérébral responsable de la détection et de l'orientation de l'attention vers les stimuli pertinents ou saillants dans l'environnement, jouant ainsi un rôle clé dans la priorisation de l'information sensorielle et cognitive en identifiant les éléments nécessitant une attention immédiate, mécanisme essentiel pour la prise de décision et la réponse comportementale rapide.

Les connexions entre l'insula et le thalamus et le cortex cingulaire sont **spécifiques d'une région insulaire** [56,68,69] [70].

La connectivité fonctionnelle augmente de l'enfance à l'âge adulte, puis diminue chez les personnes âgées [71–73].

Les voies de connectivité structurelle et donc anatomique indiquent généralement des voies directes, alors que la connectivité fonctionnelle peut également refléter des voies multisynaptiques dans un réseau commun [19].

4 L'épilepsie pharmacorésistante

4.1 Généralités / épidémiologie

L'épilepsie représente un coût considérable pour la société, incluant des coûts économiques, sociaux et sanitaires. Ces coûts peuvent être directs (soins médicaux, traitements, imageries, passages aux urgences, hospitalisations, consultations, chirurgies, rééducations, aides à domicile, ...) et indirects (perte de productivité,

absentéisme, invalidité, retraites anticipées, ...), ainsi que certaines conséquences intangibles (réduction de la qualité de vie, discrimination / stigmatisation au travail, impacts sur les aidants, ...). En Europe, le coût annuel de l'épilepsie est estimé à 15,5 milliards d'euros pour l'Union Européenne, et les coûts directs de l'épilepsie pharmacorésistante sont estimés entre 2 et 5 fois plus élevés que ceux engendrés par les patients répondant bien aux médicaments [74,75].

Il est supposé que 30% des adultes et 20-25% des enfants sont pharmacorésistants [3,4].

4.2 Prise en charge

4.2.1 Principes généraux

Tout épilepsie pharmacorésistante doit bénéficier d'un **bilan non invasif de phase I** [76]. Celui-ci comprend le plus fréquemment :

- une analyse EEG longue durée / vidéo-EEG de 48 heures ;
- un bilan neuropsychologique ;
- une IRM cérébrale, avec des séquences morphologiques et des séquences dédiées à la problématique comitiale (par exemple : coupes perpendiculaires au grand axe de l'hippocampe en séquences pondérées T1, T2 et FLAIR ; coupes axiales T2* [76]) ;
- une IRM fonctionnelle, dans certains cas, permettant la latéralisation du langage ;
- un TEP-Scanner ;
- une SPECT, à la fois critique et intercritique (si nécessaire).

Par définition, dans l'épilepsie pharmacorésistante, un traitement **médicamenteux** bien conduit a déjà été introduit et s'avère insuffisamment efficace. La question du traitement **interventionnel notamment chirurgical** se pose donc, son indication étant pondérée par : la localisation de la zone épileptogène, le caractère uni- / pluri- focal, le retentissement de l'épilepsie, les comorbidités du patient. Surtout, un traitement interventionnel ne peut être envisagé qu'à condition d'avoir bien cerné et délimité la zone épileptogène. Néanmoins, chez 30 à 50% des patients, le bilan non invasif de phase I ne parvient pas à délimiter la zone épileptogène [77,78]. Les patients souffrant d'épilepsie pharmacorésistante, et dont le bilan de phase I bien conduit n'a pas permis

de localiser le foyer épileptogène, nécessitent, dans des cas sélectionnés, qu'un échantillonnage intracrânien soit réalisé.

Dans la cartographie de l'activité électrique chez le patient épileptique, 2 principaux types d'électrodes sont utilisées [79] :

- corticales sous-durales (grilles et bandes),
- profondes.

Du fait de la nécessité d'une incision et d'une craniotomie, les électrodes sous-durales perdent en popularité au profit de la SEEG dont la précision et la rentabilité sont largement supérieures tout en étant mini-invasive (pas d'incision ni de craniotomie).

4.2.2 SEEG

4.2.2.1 Généralités

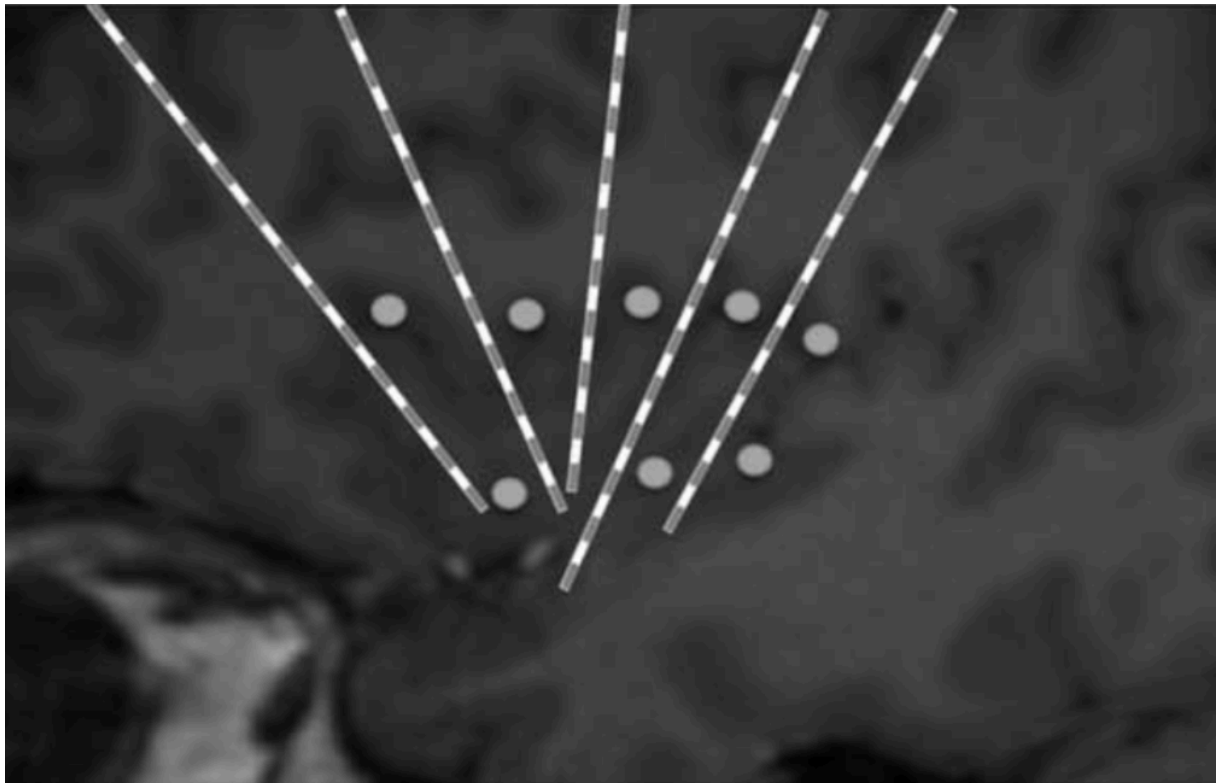
La SEEG est **la meilleure méthode d'exploration du cortex insulaire**. En effet, le cortex insulaire étant enfoui sous les opercules, une grille sous-durale ne pourra identifier les crises naissant de son cortex [80]. Et rappelons que l'imagerie isotopique et l'EEG de scalp sont moins performants dans l'épilepsie insulaire que dans l'épilepsie temporale [23]. L'EEG de scalp est peu sensible aux sources électriques insulaires car celles-ci sont situées loin des électrodes du cuir chevelu, et sont masquées par l'activité électrique operculaire [7,81]. Gras-Combe et al. retrouvent aussi que l'IRM et l'imagerie métabolique sont peu informatives et même peu concordantes dans l'épilepsie insulaire, même quand une lésion est visualisée ; et suggèrent que, dès lors qu'une épilepsie insulaire est suspectée, une SEEG peut donner des renseignements précieux sur la planification chirurgicale puisque la zone épileptogène dépasse souvent les limites lésionnelles remnographiques [82]. Alomar et al. rapportent que, dans leur série, la mise en place d'électrodes insulaires a permis de détecter une épilepsie insulaire chez 11,6 % de patients chez qui elle serait sinon passée inaperçue [80].

4.2.2.2 Technique

Concernant l'échantillonnage insulaire, 2 méthodes sont possibles (Figure 7) [7] :

- électrodes **orthogonales (trans-operculaires)** (jusqu'à 8) : insérées *perpendiculairement* au cortex insulaire ; permettant un meilleur contrôle des trajectoires, peuvent enregistrer les opercules avec la même électrode ; mais 1 seul dipôle soit 2 contacts d'enregistrement dans le cortex insulaire, plus de risque de distorsion de données (notamment d'origine operculaire) ;
- électrodes **obliques (parasagittales)** (jusqu'à 5) : insérées *parallèlement* au cortex insulaire ; peuvent enregistrer le cortex insulaire sur 6 à 8 contacts [43] ; mais ne permettent pas d'analyser les opercules.

Figure 7. Échantillonnage insulaire selon Ryvlin et al., trajectoires obliques (5) et orthogonales (8) [7]



A propos de ces électrodes obliques, la trajectoire frontale à travers F2 (gyrus frontal moyen) est utilisée pour l'insula antérieure, tandis que la trajectoire pariétale à travers le lobule pariétal inférieur est utilisé pour l'insula postérieure [83].

Salado et al. ont démontré que les électrodes transoperculaires permettaient une étude complète du cortex insulaire [84].

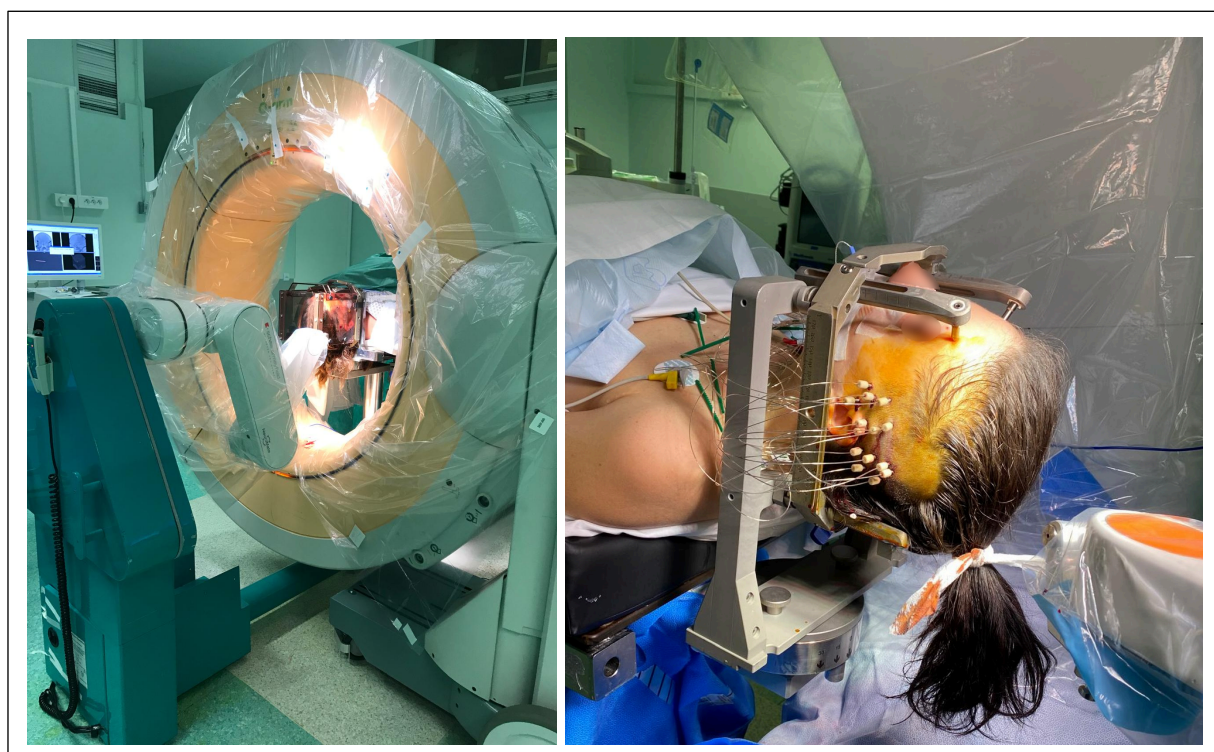
Pour beaucoup d'auteurs, la meilleure approche est l'**approche combinée** (électrodes orthogonales et obliques) [85,86].

Concernant le risque vasculaire, les études sont contradictoires quant à la comparaison des électrodes orthogonales et obliques [7,87]. Après large revue de la littérature, il semblerait toutefois que le risque vasculaire soit surtout associé aux électrodes dont la trajectoire est transoperculaire, les électrodes parasagittales étant considérées plus sûres [88] [43]. Le risque d'hématome intracrânien après SEEG est évalué entre 0 et 3,7 % [89–91]. Almeida et al. ont retrouvé que l'implantation au sein du lobe frontal, et de 4 électrodes ou plus par lobe, étaient significativement associées au risque d'hématome [89]. Il avait également été proposé, par certains auteurs, une technique de fraisage plutôt qu'un forage hélicoïdal afin de limiter le risque de saignement [92] ; il semblerait que cette technique soit aujourd'hui abandonnée, comme en témoigne l'utilisation largement répandue du forage hélicoïdal percutané non seulement pour la SEEG mais également d'autres procédures neurochirurgicales robotisées comme les biopsies stéréotaxiques.

La **stimulation corticale directe** peut être appliquées lors de différents types d'évaluation invasive (par exemple : électrocorticographie peropératoire, moins fiable dans l'épilepsie insulaire [93] ; ou en extra-opératoire sur électrodes sous-durales ou profondes). Parmi ces différents types, la méthode SEEG est particulièrement bien adaptée dans le cadre d'investigations insulaires, car elle utilise des électrodes intracérébrales multi-contacts qui pénètrent dans le cerveau et donnent donc un accès direct à des structures profondes qui ne peuvent être enregistrées à l'aide de grilles ou de bandelettes sous-durales [13]. Cette stimulation électrique durant la SEEG aide à localiser les symptômes critiques et donc la zone épileptogène [85], et à délimiter le cortex fonctionnellement éloquent [94].

Les implantations robot-assistées (Figure 8) sont considérées sûres et efficaces [83,95] ; alors que l'implantation oblique sans cadre comporte un risque d'imprécision au point cible dans le cortex insulaire par rapport aux autres lobes. Au plus l'électrode est longue, au plus le risque d'imprécision s'accroît par déviation au point cible [83].

Figure 8. SEEG robot-assistée, CHU de Lille



NB 1 : patient en décubitus dorsal, sous AG, cadre stéréotaxique de Leksell fixé. Au 1^{er} plan : robot NeuroMate® ; en arrière-plan : logiciel Renishaw® permettant la commande du robot

NB 2 : le scanner per-opératoire O-Arm permet le recalage en temps réel des acquisitions tomodensitométriques sur l'IRM, et ainsi de vérifier immédiatement la position des électrodes et contacts

4.3 Traitements interventionnels

4.3.1 Généralités

Ce traitement interventionnel peut être **curatif (traitant l'étiologique même)** ou **palliatif (symptomatique)**.

Les principales contre-indications d'une chirurgie curative de cortectomie sont le caractère multifocal, et le point de départ de l'épilepsie en zone hautement fonctionnelle (par exemple : gyrus pré-central).

4.3.1.1 Curatifs / étiologiques

Ils peuvent être **chirurgicaux**, avec la réalisation de cortectomies ciblées, d'amygdalo-hippocampectomies sélectives (fréquemment pratiquée dans l'épilepsie temporo-mésiale), de lobectomies réglées, de chirurgies de déconnexion comme les transsections sous-piales (consistant en une série d'incisions corticales parallèles visant à interrompre les connexions horizontales intra-corticales situées dans la

couche V du néocortex, les meilleures indications sont représentées par l'épilepsie en région fonctionnelle et certains syndromes épileptiques comme le syndrome de Landau-Kleffner [96,97]), ou dans le cadre de la déconnexion d'un hamartome hypothalamique, etc.

Les **thermocoagulations** représentent également des traitements curatifs, elles entraînent une mort cellulaire et des lésions focales sur 5-7 mm [23], avec une précision accrue, tout en engendrant peu d'effets indésirables et en étant excellemment bien tolérées. Néanmoins, on sait qu'après une amélioration initiale de la fréquence et l'intensité des crises, les récurrences sont très courantes [23,82].

La **radiochirurgie GammaKnife** est une alternative curative, intéressante notamment pour l'ablation d'une petite zone épileptogène, ce qui est fréquemment le cas dans l'épilepsie insulaire ; dans cette indication la fréquence des crises semble réduite [98] néanmoins ceci n'a pas encore été prouvé dans de larges séries [23,99]. En revanche, de grandes séries portant sur le traitement curatif de l'épilepsie méso-temporale, ont prouvé dans cette indication l'infériorité de la radiochirurgie en comparaison à la chirurgie conventionnelle sur le taux de patients libres de crises, avec de plus un taux similaires de troubles neurocognitifs, amenant à la réserver aux patients contre-indiqués ou refusant la chirurgie conventionnelle [23,100]. La radiochirurgie GammaKnife peut également avoir des indications palliatives, comme dans le cas des callosotomies par GammaKnife [101,102] [103].

La **LITT** (*Laser Interstitial Thermal Therapy*, Thérapie Thermique Interstitielle au Laser) est un traitement curatif en pleine expansion. De nombreuses études semblent prometteuses quant à son efficacité et sa faible morbidité [79,85,104], bien que des déficits (dont hémiparésie et aphasie) transitoires soient fréquents [105,106]. La procédure consiste à implanter de manière stéréotaxique une source thermique qui conduira à une ablation locale sous contrôle IRM durant la procédure [107], avec des lésions induites de diamètre compris entre 5 et 20 mm. Elle est associée à un bon résultat sur les crises provenant de zones épileptogènes profondes, donc est intéressante dans l'épilepsie insulaire, où la réduction des crises semble similaire à la cortectomie ouverte classique [108,109].

4.3.1.2 Palliatifs / symptomatiques

Ils peuvent être **chirurgicaux**, de chirurgie *conventionnelle* comme pour les déconnexions lobaires ou hémisphériques avec les hémisphérotomies (ou hémisphérectomies mais d'indication rares désormais), la callosotomie, mais également de chirurgie *fonctionnelle* avec les techniques de neuromodulation comme la stimulation cérébrale profonde, la VNS, la neurostimulation réactive, la stimulation magnétique transcrânienne profonde.

Il convient ici de citer également les traitements par **ultrasons focalisés**, pouvant être de faible (LIFU : *Low Intensity Focused Ultrasound*), et haute (HIFU : *High Intensity Focused Ultrasound*) intensité [23,110]. Bien que l'effet neuromodulateur soit davantage le but du LIFU que de l'HIFU, il semblerait ces 2 techniques soient neuromodulatrices étant donné que des changements dans les activités neuronales ont été mis en évidence même en l'absence de lésions cérébrales structurelles [111].

4.3.2 À propos des chirurgies de cortectomie

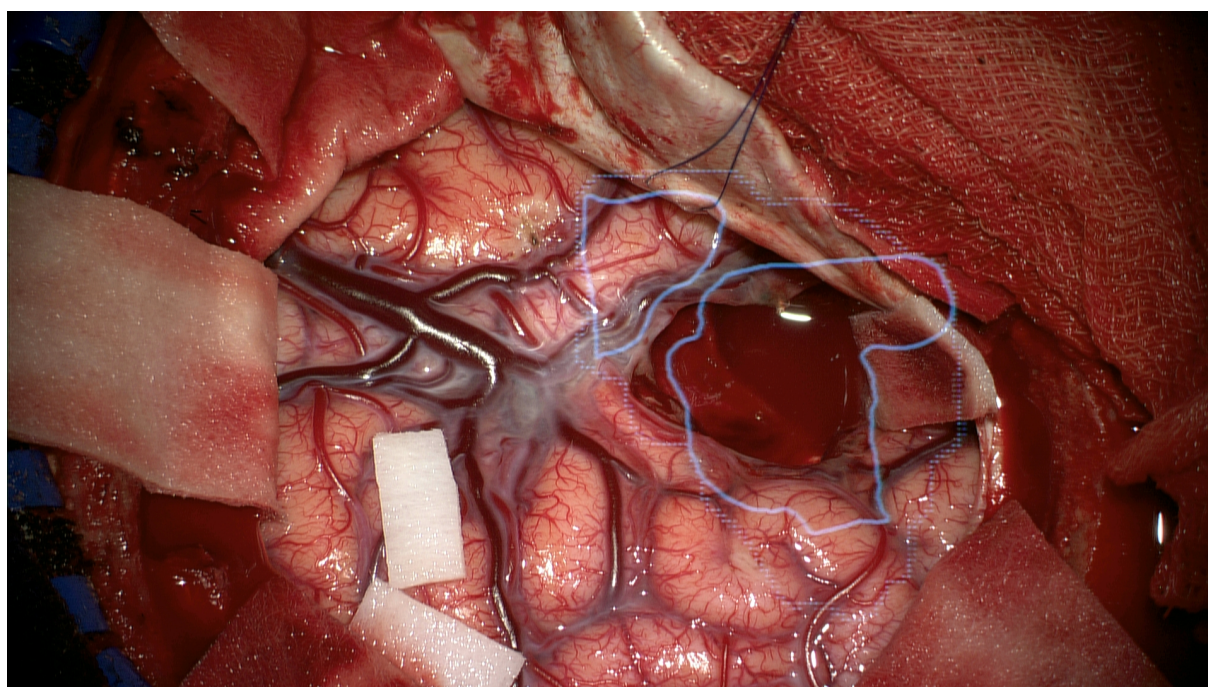
4.3.2.1 Généralités

La cortectomie ouverte conventionnelle reste aujourd'hui le traitement curatif le plus radical et efficace. Certaines technologies (neuronavigation, tractographie, IRM intra-opératoire, électrocorticographie et neuromonitoring) peuvent être une aide précieuse (Figure 9), tout comme l'éveil du patient en per-opératoire dans des chirurgies hautement à risque du plan fonctionnel.

4.3.2.2 Insulaires

Il est en fait assez rare de réaliser une cortectomie purement insulaire. En effet, l'exérèse isolée du foyer n'est pas usuelle mais celle-ci est plus fréquemment associée à une exérèse temporale en particulier des structures mésiales, ou frontale en particulier fronto-operculaire (Figure 9. Cortectomie insulo-operculaire gauche) ou fronto-orbitaire.

Figure 9. Cortectomie insulo-operculaire gauche



NB : la planification de la résection, délimitée grâce aux données électro-cliniques de SEEG, a été intégrée au préalable sur l'IRM de neuronavigation, puis le microscope navigué permet sa projection tout en recalant l'IRM de neuronavigation sur le cerveau du patient

Gras-Combes et al. ont montré que la résection insulaire basée sur les résultats de la SEEG peut être réalisée en toute sécurité avec une probabilité significative que le patient devienne libre de crise [82]. Dans le cas d'épilepsie insulaire non lésionnelle, les résultats chirurgicaux sont estimés favorables dans 60-90% des cas, une revue de la littérature évoque même 86% classés Engel I [44,112].

Il a été démontré que les résultats de cortectomie insulaire sont améliorés par le repérage via la neuronavigation et les électrodes de SEEG [113].

Les déficits post-opératoires les plus fréquents après résection insulaire sont une hémiparésie (pouvant être en lien avec un dommage direct du faisceau cortico-spinal, ou par blessure vasculaire) et des troubles de la parole / du langage [44]. Ikegaya et al. proposent de laisser délibérément une partie de substance grise au fond du sillon péri-insulaire, où se trouvent les vaisseaux nourrissant le faisceau pyramidal, pour diminuer le risque de déficit moteur post-opératoire par blessure vasculaire [114]. Des études ont montré que le taux de dépression, anxiété et la qualité de vie des adultes ayant eu une résection insulo-operculaire est similaire à celui des patients qui ont eu une résection temporale [115] ; en pédiatrie, il n'a pas été retrouvé de détérioration

significative cognitive ou psychologique chez les enfants ayant subi une résection insulaire [116], ni de régression du développement ou du QI [117].

4.3.3 Évolution après cortectomie

4.3.3.1 Généralités

La proportion de patients restant libres de crise a tendance à diminuer avec la durée du suivi [118]. Les résultats sont meilleurs sur les épilepsies temporales par rapport aux épilepsies extra-temporales.

À propos des récurrences / chirurgies de second look, dans une méta-analyse récente recensant 782 patients rapportés dans toutes les séries publiées, le taux d'absence de crise (classe I d'Engel) après une seconde chirurgie était de 47% [119] (sans durée de suivi précise énoncée mais > 1 an), tandis que Surges et al. rapportaient un taux de 37% (avec une durée de suivi de 6 mois à 4 ans) [120]. Dans la série de 28 patients dont la 1^{ère} chirurgie fut un échec présentée par Vaugier et al., uniquement 12 (soit 45%) de ces 28 échecs chirurgicaux étaient réopérés, et uniquement 6 (soit 21%) de ces 28 patients étaient libres de crise après une seconde chirurgie (durée de suivi énoncée pour chaque patient mais pas de durée moyenne, mais minimum 7 mois) [121].

4.3.3.2 Insulaire

Li et al. rapportent une série de 9 résections insulaires faisant suite à un 1^{er} échec chirurgical, avec des résultats chirurgicaux restant bons (classes Engel I et II) [122]. Silfvenius et al. ont observé que, chez les patients ayant initialement subi une lobectomie temporale, et devant être réopérés, l'ajout d'une résection insulaire rendait les résultats insatisfaisants seulement chez 42,6% des patients alors qu'ils étaient insatisfaisants chez 83,3% des patients chez qui une ablation insulaire n'y avait pas été ajoutée [123].

On estime que 10 % des épilepsies temporales initialement décrites comme typiques sur le plan clinique et/ou électro-encéphalo-graphique, ont en fait un début des crises dans l'insula [82] [124]. Dans l'épilepsie du lobe temporal, l'implication insulaire est souvent démontrée. Mais l'implication insulaire dans l'épilepsie du lobe temporal comme facteur pronostic du résultat de la lobectomie temporale antérieure reste débattue [51] [82]. Blauwblomme et al. dans *Prognostic value of insular lobe*

involvement in temporal lobe epilepsy : a stereoelectroencephalographic study [51] ont analysé 36 crises temporales, de profil à la fois mésial, mésio-latéral et latéral, et ont retrouvé une participation insulaire dans chacune de ces 36 crises ; l'index d'épileptogénicité insulaire n'avait pas d'impact sur le résultat chirurgical. De la même manière, Isnard et al. ont analysé, chez des patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal, 81 crises ; chacune de ces 81 crises avait une implication insulaire (l'insula constituait la plupart du temps une voie de passage, et rarement le point de départ) [125].

L'extension de la zone résiduelle de crise dans le cortex périsylvien / insulaire pourrait correspondre à plusieurs mécanismes dont un échantillonnage insuffisant du cortex insulaire lors de la première SEEG, facteur évoqué pour expliquer les échecs de lobectomie temporale. Ceci soutient fortement la nécessité d'explorer systématiquement le cortex insulaire dans les cas d'épilepsie du lobe temporal explorés par SEEG [121]. Les crises se propageant au cortex insulaire homolatéral sont associés à un bon pronostic post-opératoire de la lobectomie temporale, tandis que, de manière logique, celles provenant du cortex insulaire sont associés à un mauvais résultat [80] [126].

5 Objectifs

D'un côté, les données de connectivité insulaire constituent une thématique marquée par un fort regain d'intérêt récent, sur laquelle les publications se multiplient.

De l'autre, le risque associé à l'exploration insulaire en SEEG est abordé seulement par quelques publications que nous tenterons d'enrichir. Néanmoins, il existe une carence de la littérature sur la problématique inverse, à savoir sur l'utilité et la rentabilité *a posteriori* de l'exploration insulaire. De plus, la littérature sur le sujet reste jeune puisque 75% environ est représentée par des articles parus lors de la dernière décennie ([44]), raison pour laquelle nous avons tenté d'y apporter quelques précisions par notre série.

L'objectif principal de notre travail porte donc sur le risque relatif de l'exploration insulaire et sur sa rentabilité.

De nombreux objectifs secondaires ont été établis et d'autres analyses effectuées, au sujet de : l'efficacité de la SEEG à donner un diagnostic final, la corrélation entre ce diagnostic définitif après SEEG et les hypothèses (électro-cliniques, remnographiques, isotopiques) diagnostiques initiales après bilan de phase I, l'efficacité des thermocoagulations, l'analyse des données électriques critiques et intercritiques, la justification de l'échantillonnage insulaire, la décision thérapeutique à l'issue de la SEEG, l'efficacité de la chirurgie (à 1 an, au dernier suivi), le score d'efficacité thérapeutique globale (thermocoagulations / cortectomie / VNS), etc.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Notre étude a été menée au sein de l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille. Nous avons extrait nos patients de la base de données du bloc opératoire de Neurochirurgie où sont colligés prospectivement tous les patients opérés d'une SEEG, depuis la 1^{ère} réalisée au CHU de Lille le 30 septembre 2009 jusqu'au 12 décembre 2023.

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique, rétrospective.

Le principal critère d'intérêt concerne l'échantillonnage insulaire, en particulier son indication initiale (selon l'hypothèse principale issue du bilan de phase I, à la fois électro-clinique, avec une analyse des données électriques à la fois ictales et intercritiques ; d'IRM ; et de TEP-Scanner), son utilité a posteriori (avec 3 classes établies), sa rentabilité diagnostique, son influence sur la stratégie thérapeutique ultérieure, et l'efficacité des cortectomies insulaires ainsi guidées par l'échantillonnage insulaire.

Nous avons profité de cette étude pour également étudier de nombreux autres critères d'intérêt, plus secondaires, en effectuant une revue complète de l'activité stéréo-électro-encéphalographique lilloise depuis ses débuts, avec des critères d'intérêt comme l'efficacité de la SEEG à donner un diagnostic permettant une décision thérapeutique ultérieure, le pourcentage de patients opérés parmi les patients ayant bénéficié d'une SEEG, l'efficacité des cortectomies (à 1 an, et au dernier suivi), l'efficacité des thermocoagulations, ainsi qu'un score d'efficacité thérapeutique globale (thermocoagulations / cortectomie / VNS).

2 Patients et données

Les données anamnestiques, cliniques et remnographiques ont été recueillies rétrospectivement sur notre logiciel informatique hospitalier (Sillage). Tous les patients ont signé un consentement éclairé avant la réalisation de chaque procédure (SEEG, cortectomie, VNS, ...). Une base de données anonymisée a ensuite été créée pour l'analyse statistique.

2.1 Données recueillies

Les paramètres recueillis sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Données recueillies pour l'étude

<u>Patient</u>	<u>Bilan pré-chirurgical</u>	<u>SEEG</u>	<u>Diagnostic final et décision</u>	<u>Chirurgie</u>	<u>Suivi</u>
- Sexe - Âge - Latéralité manuelle - Âge lors de la SEEG - Date de début de l'épilepsie - Âge au début de l'épilepsie - Durée de l'épilepsie lors de la SEEG - Chirurgie antérieure • oui / non • date • type • lien avec hypothèse principale électro-clinique	- Hypothèse principale électro-clinique - Hypothèse principale remnographique • si positive : nature de la lésion suspectée - Hypothèse principale isotopique	- Date - Électrodes • nombre • uni- ou bi- latéralité - Effets indésirables • globaux • mineur / majeur • lien avec électrode • lien avec électrode insulaire - Nombre de crises spontanées - Implantation insulaire • oui / non • nombre d'électrodes • justification - Anomalie électriques insulaires • critiques • intercritiques - Thermocoagulations • oui / non • effet	- Diagnostic final • lobe • uni- / bi- / multi- focal • latéralité - Intérêt de l'exploration insulaire - Décision thérapeutique à l'issue de la SEEG • si abstention : raison de l'abstention	- Lobe - Côté - Éveil peropératoire (oui / non) - IRM peropératoire (oui / non) - Implication insulaire dans la chirurgie (oui / non) - Date - Anatomopathologie	- Scores Engel et ILAE • à 1 an • au dernier suivi - Date du dernier suivi - VNS (oui / non) - Score d'efficacité thérapeutique globale

Le résultat au dernier suivi est recueilli selon la méthode « *Last observation carried forward* » à savoir que si le patient ne se présente pas à la dernière consultation, on utilise la consultation précédente, ce qui est une stratégie de gestion des données manquantes permettant d'analyser l'ensemble des patients (de manière un peu semblable aux essais cliniques randomisés lorsque le but est d'effectuer une analyse en intention de traiter).

Dans la prise en compte d'une éventuelle chirurgie antérieure à la SEEG, nous n'avons considéré que les chirurgies « lésionnelles » (qu'elles soient radiochirurgicales ou de chirurgie conventionnelle) et n'avons pas pris en compte une éventuelle SEEG antérieure.

L'effet des thermocoagulations était évalué à la consultation de contrôle, à la fois de Neurologie, et de Neurochirurgie.

2.2 Bilan de phase I

Le bilan de phase I comprenait une analyse sémiologique des signes critiques, une analyse électrique de l'EEG de scalp, toutes deux effectuées par un neurologue spécialisé en électrophysiologie / épileptologie, et avec recherche de concordance électro-clinique via le vidéoEEG ; un bilan neuropsychologique ; une IRM cérébrale ; et un TEP-Scanner cérébral.

Nous avons décortiqué les hypothèses principales sous 3 modalités :

- électro-clinique,
- remnographique,
- métabolique / isotopique sur le TEP.

L'hypothèse principale électro-clinique reposait sur : les antécédents, l'anamnèse, les signes cliniques (auras, ictaux, et post-critiques), le bilan neuropsychologique, les données critiques et intercritiques sur l'EEG de scalp standard.

À l'issue du bilan de phase I, le dossier était discuté collégalement en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de valider l'indication d'une exploration intra-cérébrale.

Uniquement les crises au cours du séjour en Neurologie étaient décomptées et analysées, puisqu'il est nécessaire que le patient soit implanté, « connecté » aux appareils recueillant les données électriques intracérébrales, et filmé. Les éventuelles crises survenant au cours de l'hospitalisation en Neurochirurgie ou au SIPO neurochirurgical n'étaient donc pas étudiées.

3 Analyse de données

Nous souhaitons évaluer le risque associé à une électrode insulaire et le comparer à celui d'une électrode placée ailleurs que dans l'insula.

Nous nous sommes également intéressés, à postériori, à l'utilité et la rentabilité de l'échantillonnage insulaire.

Nous avons voulu également voir si les hypothèses du bilan de phase I (électro-cliniques, IRM, et de TEP) avaient une bonne capacité à prédire le diagnostic final et ainsi de voir combien de diagnostics localisateurs erronés ont pu être redressés grâce à la SEEG. Cette analyse a été effectuée sur chacune des 3 hypothèses principales, ainsi que sur l'ensemble et le nombre d'hypothèses principales concordantes (0, 2, ou les 3).

L'efficacité globale de la SEEG, définie par le fait de pouvoir donner un diagnostic localisateur permettant de décider d'une stratégie thérapeutique ultérieure, a bien entendu été analysée.

Des données descriptives sur l'ensemble de la population (nombre d'électrodes ; implantation uni- ou bi- latérale ; effets indésirables : mineurs / majeurs, globaux, lien avec une électrode et si oui lien avec électrode insulaire ; nombre de crises spontanées ; pourcentage d'implantation insulaire sur l'ensemble de la population ; nombre d'électrodes insulaires ; justification de cet échantillonnage insulaire ; analyse électrique des données stéréo-électro-encéphalographiques insulaires intercritiques et critiques ; pourcentage de thermocoagulations et effets de celles-ci ; pourcentage de patients opérés parmi ceux enregistrés ; et si une abstention était décidée la raison de celle-ci ; les données chirurgicales comprenant le côté, la localisation, l'aide de certaines possibilités peropératoires comme l'éveil et l'IRM ; ainsi que les résultats chirurgicaux des cortectomies et de la prise en charge chirurgicale globale) ont permis d'effectuer l'état de l'art de nos pratiques actuelles.

4 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel *R Core Team (2024), R : a language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing (Vienna, Austria), R v4.4.1.*

4.1 Analyses univariées

Nous avons effectué de nombreuses analyses descriptives sur l'ensemble de la population.

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités sont exprimées en effectif (nombre) et pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (déviations standard) pour les histogrammes de distribution symétrique sans *outliers* (données aberrantes), et médiane [Q1 ; Q3] dans le cas contraire (sur les distributions non normales) puisque plus robustes aux valeurs extrêmes.

4.2 Analyses bivariées

La comparaison du risque associé à une électrode insulaire de celui associé à une électrode non insulaire a nécessité une **analyse en clusters** puisque chaque électrode représente une **variable non indépendante** avec des **données corrélées**. Il y avait 143 patients inclus dans l'analyse principale, nous avons donc constitué 143 clusters. L'indépendance entre la localisation d'une électrode (insulaire ou extra-insulaire) et le risque de complication locale a été évaluée à l'aide du **test de Wilcoxon-Mann-Whitney (Mann-Whitney U) adapté aux données clustérisées**, comme proposé par Datta et Satten [127]. Ce test de Wilcoxon-Mann-Whitney est adapté puisqu'il s'agit d'un test non paramétrique comparant 2 échantillons indépendants donc non appariés. Chaque électrode a été considérée individuellement et assignée à un cluster regroupant l'ensemble des *électrodes* d'un même patient.

Pour rapprocher nos statistiques de la situation clinique réelle, nous avons également effectué des **tests non paramétriques d'indépendance de Fisher** afin d'effectuer une analyse à l'échelle du *patient*.

La concordance entre les différents examens pré-chirurgicaux et le diagnostic final établi en SEEG a été évalué pour chaque type de foyer épileptogène (insulaire, frontal, temporal, et postérieur) à l'aide de la concordance observée et du coefficient kappa de Cohen. Pour un type de foyer épileptique donné, le résultat des différents examens préchirurgicaux selon le diagnostic final établi en SEEG était considéré comme positif s'il correspondait à au moins une des hypothèses proposées ; et considéré négatif s'il ne correspondait pas à au moins une des hypothèses, y compris dans le cas où le résultat était jugé multifocal ou indéterminé.

Les performances diagnostiques (**sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives**) des différents examens préchirurgicaux ont été calculées pour chaque localisation de foyer épileptique (insulaire, frontal, temporal et postérieur), en considérant le diagnostic établi en SEEG comme référence. Des matrices de contingence ont dû être créées à cet effet, puis l'**accord observé**, puis l'accord attendu par hasard, et enfin le **coefficient Kappa de Cohen**. La formule pour le calcul du coefficient Kappa de Cohen κ est la suivante :

$$\kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

Où P_o est la proportion observée d'accords (donc le nombre d'accords divisé par le nombre total d'évaluations) ; et P_e est la proportion attendue d'accords par le hasard.

Ainsi, le coefficient Kappa corrige pour le hasard, et c'est en cela qu'il se distingue des simples mesures de pourcentage d'accord. Il mesure donc objectivement l'accord entre 2 catégories tout en tenant compte des accords fortuits, et est interprété sur une échelle de 0 à 1 (ou < 0 si l'accord est pire que le hasard, c'est-à-dire que le désaccord est systématique). Au plus l'accord tend vers 1, au plus l'accord est puissant.

4.3 Significativité

Les tests statistiques sont bilatéraux. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$; ainsi les p valeurs sont considérées significatives au seuil de 5%.

5 Cadre réglementaire

Notre étude n'a bénéficié d'aucun financement.

Tous les dossiers ont été recueillis selon la convention de notre institution, le CHU de Lille, en prenant en compte que chaque patient donne consentement pour l'utilisation de ses données anonymes dans le cadre d'une étude rétrospective (et en est ainsi informé).

Notre étude obéit aux **guidelines STROBE** (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*), usuellement utilisées lors d'études rétrospectives [128].

Elle entre dans le cadre du référentiel MR-003 validé par la **CNIL** (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), puisqu'elle n'implique pas l'intervention humaine directe. Encadrée par ce référentiel, elle ne nécessite donc pas l'avis d'un **CPP** (Comité de Protection des Personnes), puisqu'il s'agit d'un travail de recherche non interventionnel.

Résultats

1 Flowchart

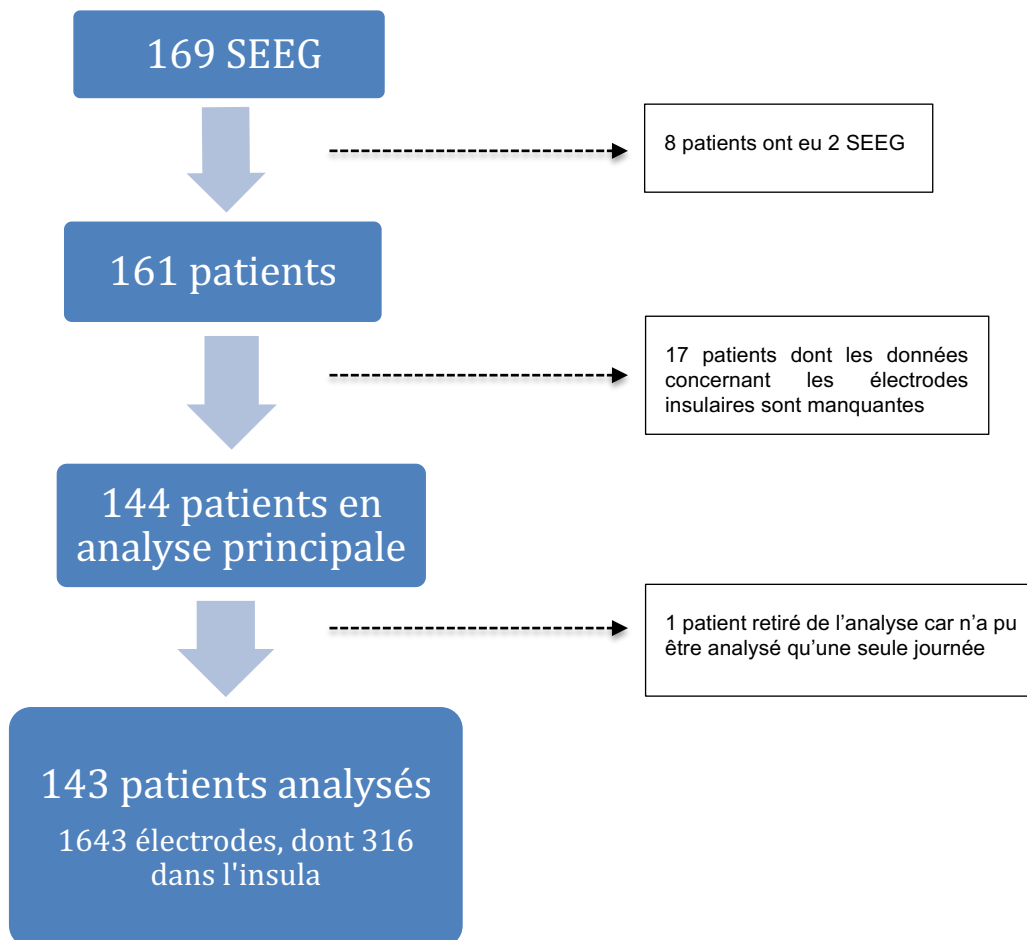
Nous avons recensé 169 SEEG depuis le début de cette activité au sein du CHU de Lille en 2008, jusqu'à la fin de l'année 2023. Les SEEG ayant été réalisées à partir de 2024 jusqu'à aujourd'hui n'ont pas été analysées afin d'avoir un recul nécessaire à l'analyse des données. Parmi ces 169 SEEG, 8 patients ont eu 2 SEEG (dont 1 dont la 1^{ère} avait été réalisée dans un établissement extérieur au nôtre) : leur seconde SEEG n'a pas été intégrée dans l'analyse principale du fait qu'elle n'est pas indépendante de la 1^{ère} (stratégie de placement des électrodes, augmentation du risque, etc), représentant donc 161 SEEG et donc 161 patients.

17 de ces 161 procédures n'ont pas pu être analysées, par manque de certaines données indispensables notamment concernant les électrodes insulaires, et 1 patient a également été exclu de l'analyse principale puisque son enregistrement intracérébral n'a été analysé qu'un seul jour (du fait d'un AVC sylvien, et il n'a d'ailleurs pas été enregistré de crise durant cette seule journée d'analyse).

Ainsi 143 patients ont été intégrés dans l'analyse principale.

Ceci est résumé dans la Figure 10. Flow-chart de l'étude.

Figure 10. Flow-chart de l'étude



2 Description des patients à l'inclusion

2.1 Descriptif initial

Notre échantillon contenait 73 hommes et 70 femmes.

La moyenne d'âge des patients au moment de la réalisation de la SEEG est de 31 ans (DS = 11,34), avec des âges allant de 8 à 60 ans. Il y avait 17 patients mineurs (< 18 ans) représentant 11,9% de la population totale ; et 10 patients pédiatriques (< 15 ans) soit 7% de la population totale.

L'âge moyen de début de l'épilepsie est de 15 ans (DS = 9,92). La durée moyenne entre le début de l'épilepsie et la réalisation de la SEEG est d'environ 16 ans (DS = 10,11).

Comme dans la population générale, la majorité de l'échantillon était représentée par des patients droitiers (121 soit 85% ; pour 19 gauchers soit 13% ; et 3 patients soit 2% considérés ambidextres). Nous avons choisi de prendre en compte la latéralité manuelle puisqu'une IRM de latéralisation du langage n'a été réalisée que sur une partie des patients et non sur l'ensemble.

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus

Caractéristique	Valeur
Genre	70 F / 73 H
Âge au moment de la SEEG, en années (moyenne +/- DS)	31,12 (+/- 11,34)
Âge au début de l'épilepsie (moyenne +/- DS)	14,78 (+/- 9,92)
Durée de l'épilepsie au moment où la SEEG est réalisée (moyenne +/- DS)	16,31 (+/- 10,11)
Latéralité	121 D / 19 G / 3 A
Chirurgie / Radiochirurgie antérieure (nombre, %)	16 (11,2 %)

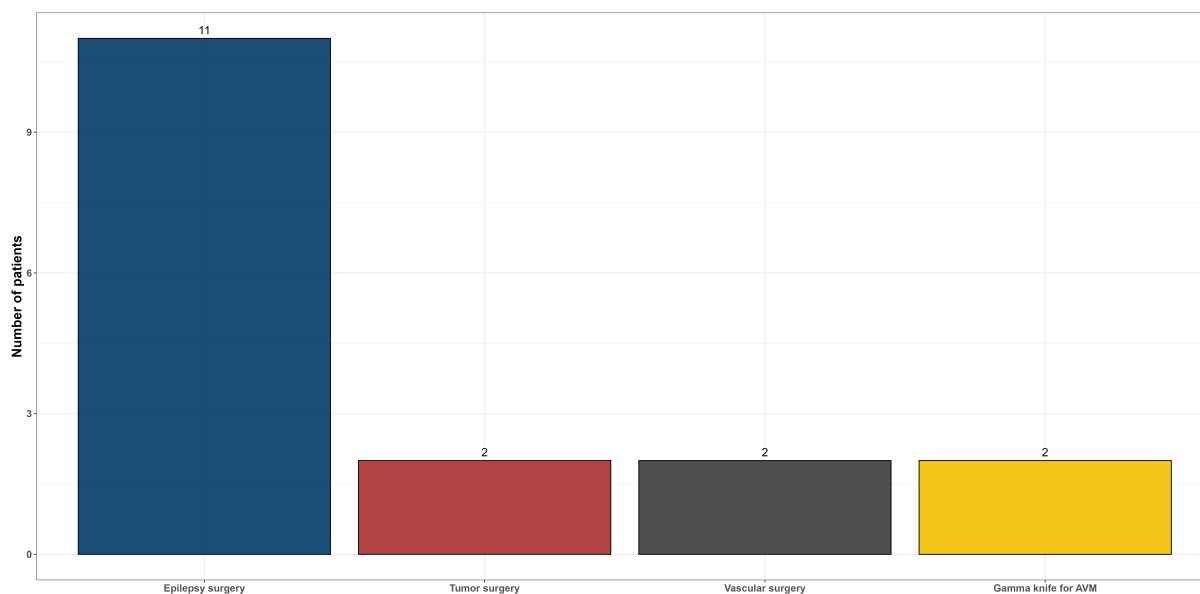
DS : Déviation standard ; D : droitiers ; G : gauchers ; A : ambidextres

16 patients avaient eu une chirurgie ou une radiochirurgie préalablement à leur SEEG. 1 patiente ayant bénéficié d'une 2nde SEEG avait été opérée suite à la 1^{ère} SEEG, elle n'a pas été comptabilisée dans le Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus, ni dans le *barplot* Figure 11. Chirurgies préalables : types.

13 de ces 16 chirurgies soit 69% avaient un lien avec l'hypothèse principale électro-clinique.

Parmi ces 16 procédures chirurgicales antérieures (Figure 11) : 11 (69%) étaient des chirurgies de l'épilepsie, il y avait également 2 radiochirurgies GammaKnife pour des malformations artério-veineuses (12,5%), 1 chirurgie tumorale et 1 chirurgie vasculaire, ainsi qu'une chirurgie à la fois tumorale et vasculaire (exérèse méningiome + microclipping anévrysmal).

Figure 11. Chirurgies préalables : types



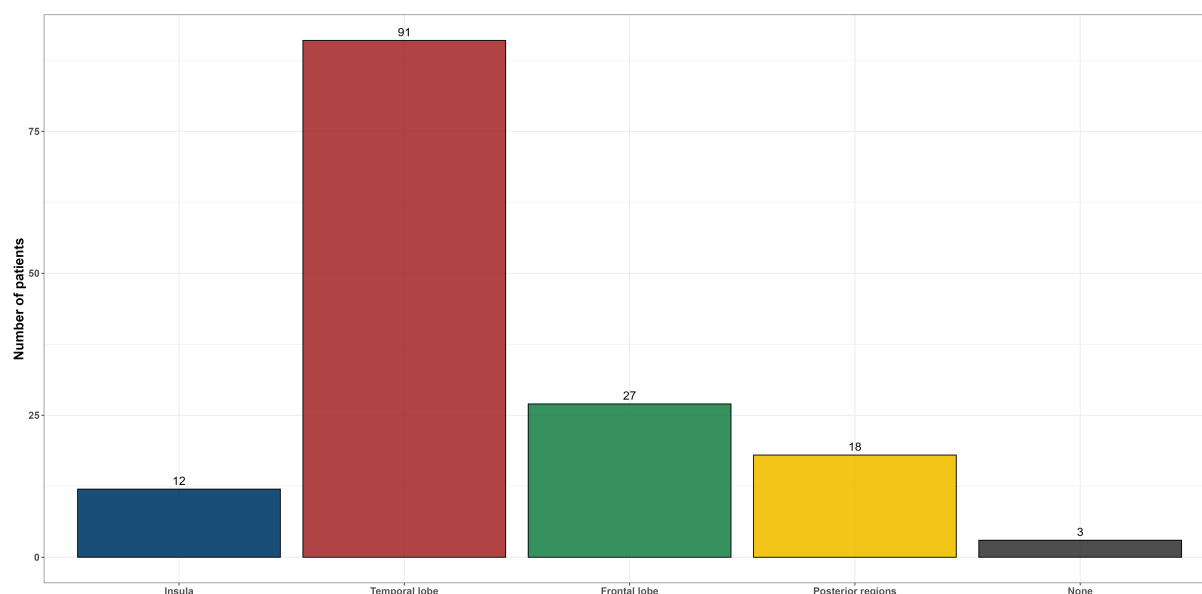
2.2 Données du bilan de phase I

2.2.1 Hypothèses principales électro-cliniques

L'hypothèse principale *électro-clinique* était majoritairement temporale (60%), puis frontale (18%), puis postérieure (12%), puis insulaire (8%). 3 patients (2%) n'avaient pas d'hypothèse principale claire ou celle-ci était multilobaire (Figure 12).

Pour 8 patients (5,6%), l'hypothèse principale électro-clinique orientait vers 2 lobes (qui ont chacun compté pour 1 lobe dans l'analyse, *cf section Discussion*).

Figure 12. Hypothèses principales électro-cliniques



2.2.2 Hypothèses principales remnographiques

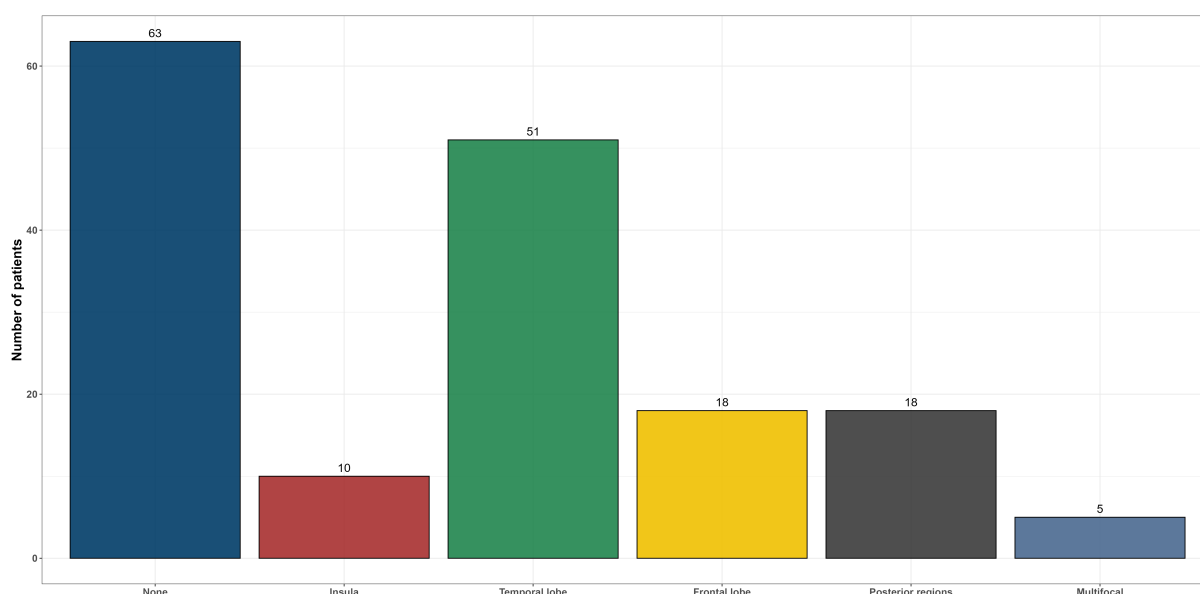
L'IRM, dans la majorité des cas, n'orientait pas de manière franche vers une localisation (pour 63 cas, soit 38% des cas).

Pour le reste des hypothèses principales *remnographiques*, elles étaient principalement temporales (31% ; 51 patients), puis frontales et postérieures (de manière équivalente, 11% ; 18 patients), puis insulaires (6% ; 10 patients).

Pour 22 patients (15,4%), l'IRM orientait vers 2 lobes (qui ont chacun compté pour 1 lobe dans l'analyse, *cf section Discussion*). 5 patients sur les 143 analysés avaient une IRM orientant vers des lésions multiples, représentant 3% de l'échantillon.

Ceci est résumé Figure 13.

Figure 13. Hypothèses principales remnographiques



Nous avons analysé également vers quel diagnostic précis l'analyse de l'IRM du bilan de phase I nous orientait : pour 47 d'entre elles (soit 59%) vers une sclérose hippocampique ou une malformation du développement cortical (diagnostics bien connus pour être à l'origine de comitialité), pour 8 soit 10% vers des lésions post-thérapeutiques, le reste (21 cas, soit 26%) représentant des lésions d'autres types ou mal déterminées ; à noter que 4 (5%) d'entre elles orientaient à la fois vers une sclérose hippocampique ou une MCD, et vers une lésion mal déterminée.

2.2.3 Hypothèses principales isotopiques

139 des 143 (soit 97%) des patients de l'analyse principale ont bénéficié d'un TEP-Scanner dans le bilan de phase I.

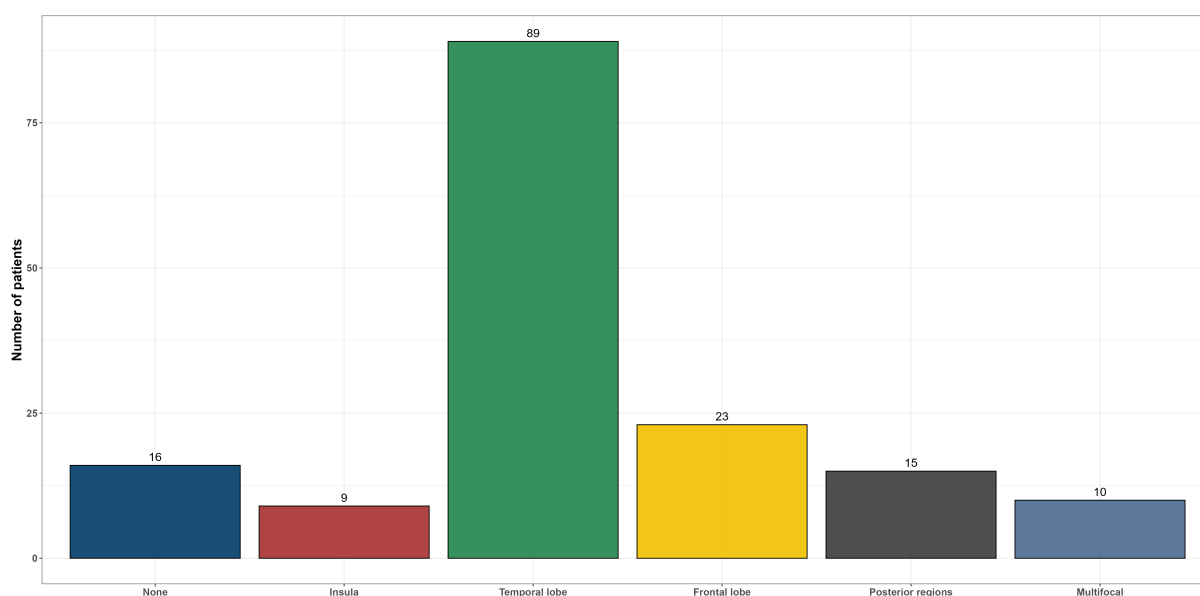
L'hypothèse principale *isotopique* orientait principalement vers une focalisation au sein du lobe temporal (89 patients, 55%), puis vers le lobe frontal (23 patients, 14%) puis vers les régions postérieures (15 patients, 9%) puis vers l'insula (9 patients, 6%).

Pour 23 patients (soit 16,5% des TEP réalisées ; et 16% de tous les patients), la TEP orientait vers 2 lobes (qui ont chacun compté pour 1 lobe dans l'analyse, *cf section Discussion*). 6% de ces TEP (10 patients) orientaient vers une hypothèse multilobaire (nous avons ici considéré l'hypothèse comme multilobaire à partir de plus de 2 lobes).

Pour 10% soit 16 patients, la TEP était négative.

Ceci est résumé Figure 14.

Figure 14. Hypothèses principales isotopiques



À l'issue de l'enregistrement invasif intracrânien, le dossier était à nouveau discuté en RCP afin de valider collégialement l'attitude thérapeutique ultérieure.

3 Données stéréo-électro-encéphalographiques

La moyenne d'électrodes implantées était de 11,5 (DS = 2,1) ; avec un minimum de 3 électrodes implantées mais dû à un problème de technique (décalage du robot stéréotaxique), hormis cet incident technique le nombre minimum d'électrodes implantées était de 7 ; au maximum 17 électrodes ont été implantées chez un même patient.

L'implantation fut unilatérale dans 60% des cas, et bilatérale dans 40% des cas.

114 des 143 patients (soit 80%) ont eu au moins une électrode dans l'insula.

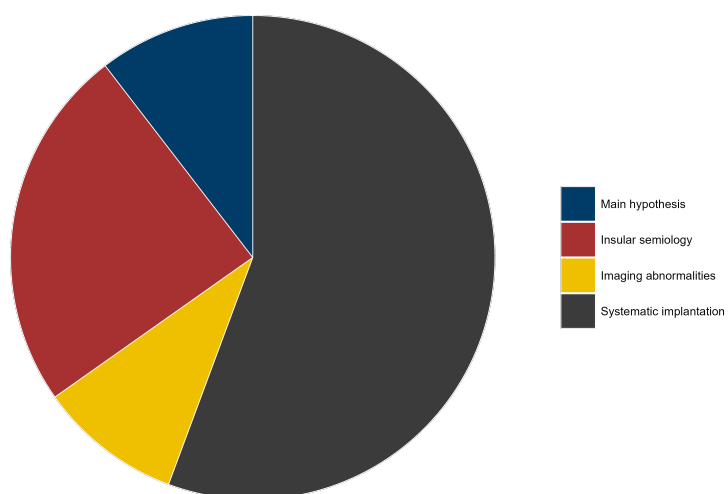
Parmi les patients ayant bénéficié d'un échantillonnage insulaire, la moyenne d'électrodes insulaires était de 2,77 (DS = 1,51). Le maximum d'électrodes insulaires implantées chez un même patient est de 7 (à noter qu'un patient bénéficiant d'une seconde SEEG a eu 8 électrodes sur les 9 implantées dans l'insula, néanmoins comme expliqué précédemment, les secondes SEEG ont été exclues de l'analyse principale du fait que leurs données ne sont pas indépendantes de la première SEEG comme en atteste le cas de ce patient).

La justification de cet échantillonnage insulaire était (Figure 15) :

- dans 11% des cas (12 patients) le fait que l'insula était l'hypothèse principale ;
- dans 24% des cas (28 patients) la présence de signes cliniques insulaires ;
- 9% des cas (11 patients) étaient justifiés par la présence d'une anomalie sur l'imagerie (IRM ou TEP) ;
- et 56% (soit 64 patients) ne remplissaient aucune de ces 3 conditions.

Un patient remplissait à la fois les conditions pour être comptabilisé parmi les patients présentant des signes cliniques insulaires et ceux présentant une anomalie insulaire en TEP-Scanner.

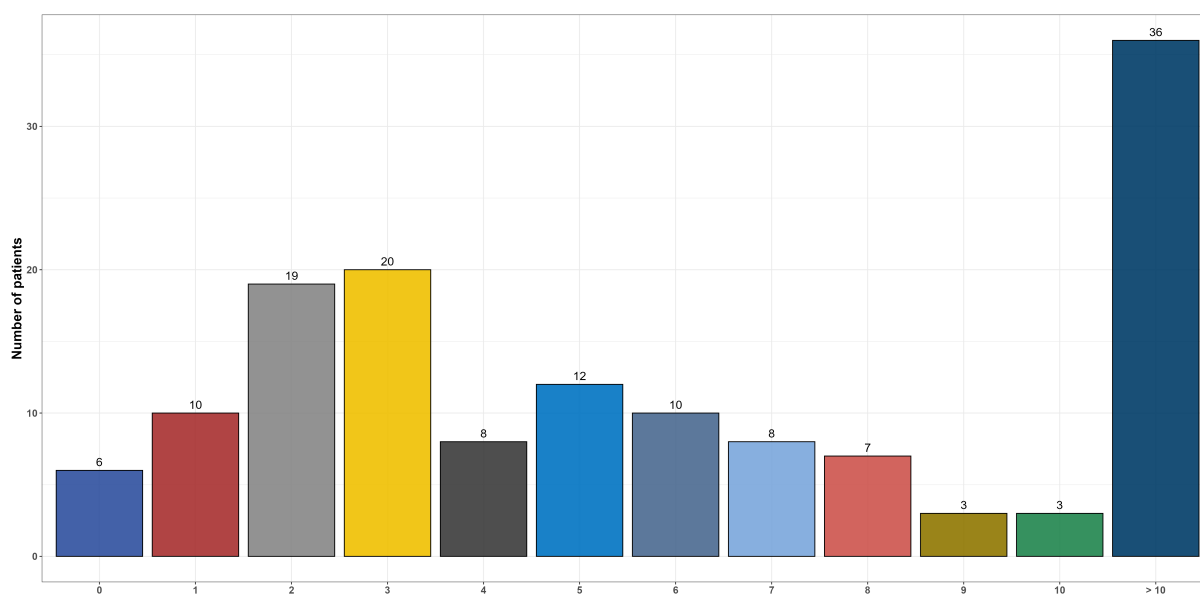
Figure 15. Échantillonnage insulaire : justification



6 patients n'ont pas présenté de crise au cours de leur séjour en neurologie après leur implantation intra-cérébrale.

Le nombre de crises est détaillé dans le *barplot* suivant (Figure 16) :

Figure 16. Nombre de crises post-SEEG

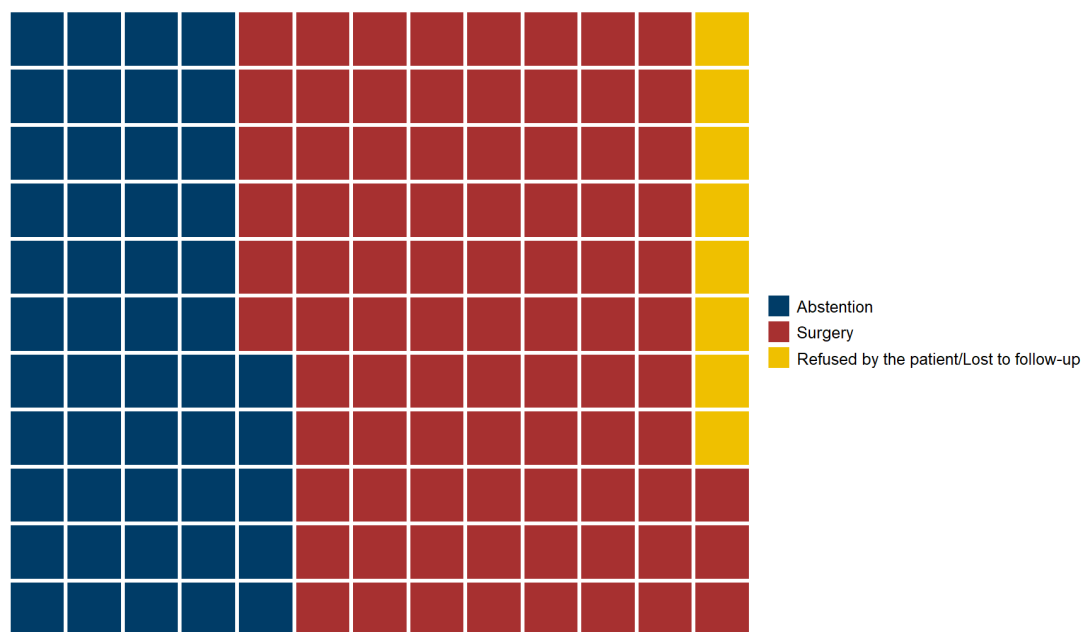


66 patients (46%) ont eu une thermocoagulation. 35% (23 patients) ont été inefficaces ou aggravantes (les thermocoagulations aggravant l'épilepsie du patient restant tout de même franchement rares) ; 52% (34 patients) ont amélioré partiellement les crises ; 8% (5 patients) ont été efficaces et ont permis d'éviter une chirurgie de cortectomie. 3 patients (5%) ont à la fois été améliorés puis aggravés (ou vice-versa) par les thermocoagulations. L'évaluation de l'efficacité des thermocoagulations était manquante chez 4 patients.

Les décisions prises collégialement à l'issue de l'enregistrement SEEG sont exposées dans le *waffle* Figure 17.

Pour 86 patients (60%), il a été décidé d'une chirurgie, il faut ajouter à ce chiffre 8 patients (6%) pour lesquelles une indication chirurgicale a été portée mais n'a pas été réalisée (refusée, arrêt (quasi) complet des crises, sorti du suivi). Pour 49 patients (34%), il a été décidé d'une abstention chirurgicale.

Figure 17. Décision à l'issue de l'enregistrement SEEG

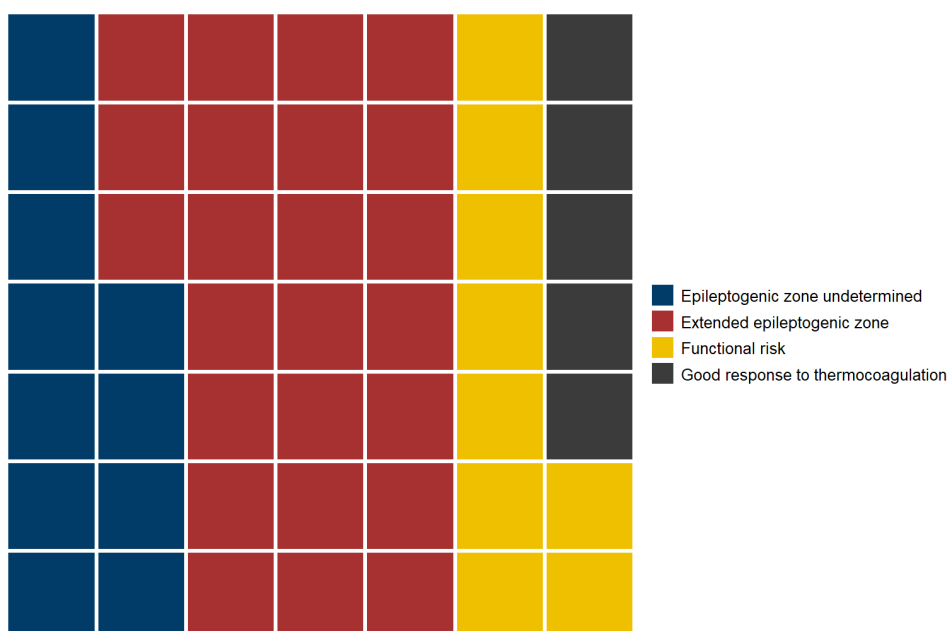


Les raisons de l'abstention chirurgicale étaient les suivantes (Figure 18) :

- zone épileptogène non précisée ou nécessité d'une seconde SEEG (11 patients, 22%),
- foyer épileptogène trop diffus (24 patients, 49%),
- risque fonctionnel trop important (9 patients, 18%),
- efficacité des thermocoagulations (5 patients, 10%).

2 patients ayant eu des effets indésirables gravissimes (AVC sylvien et dont l'analyse a dû être écourtée comme expliqué ci-dessus, et décès post-ablation des électrodes) n'ont pas pu être rangés dans une de ces classes.

Figure 18. Abstentions chirurgicales : justifications



Parmi les patients entrant dans l'analyse principale, pour 23 (soit 16%) une stimulation du nerf vague a été posée. Cette stimulation vagale pouvait être posée après décision d'abstention chirurgicale, ou après échec chirurgical. 6 (4%) patients avaient une indication à l'implantation d'une stimulation vagale, celle-ci leur a été proposée mais refusée. Un patient est porteur d'un pacemaker pour des crises asystoliques.

La durée de suivi, entre la réalisation de la SEEG et le dernier suivi, moyenne est de 64,2 mois (DS = 45,9), médiane de 55,8 mois [Q1 = 26 – Q3 = 94]. 3 données sont manquantes.

3.1 Analyse globale

3.1.1 Effets indésirables

3.1.1.1 Descriptif

Les effets indésirables survenus sont résumés dans le Tableau 3. Ils ont été classés selon qu'ils soient considérés mineurs / majeurs, et selon leur lien ou non avec une électrode (quelle qu'elle soit).

Tableau 3. Effets indésirables liés à la procédure

	<u>En lien avec les électrodes</u>	<u>Sans lien avec les électrodes</u>
Mineurs	- remaniements hémorragiques minimes sans franc hématome constitué (3) ; - remplacement / reprises d'électrode(s) (1) ; - hémorragie superficielle au contact d'une électrode sans saignement intracrânien (1) ; - œdème temporairement symptomatique sur trajet d'électrode(s) (1) ; - cassure d'électrode(s) nécessitant une AG pour son retrait (1) ; - infarctus veineux minime (1), - chute avec fracture d'électrode(s) et désimplantation précoce (1) ; - retrait d'électrode (lors d'une crise) (2) ;	
Majeurs	- hématome constitué symptomatique ou avec effet de masse (3) ; - AVC sylvien (1) ; - abcès cérébral (1) ; - coma post-implantation (probablement psychogène) (1) ; - décès (1).	- décalage des électrodes par le robot (2) ; - psychose post-ictale imposant la désimplantation (1).

L'événement indésirable le plus grave, à savoir un décès (le seul décès parmi toutes les SEEG réalisées dans notre centre), était chez une patiente dont c'était la 2^e SEEG, et chez qui 2 électrodes insulaires ont été placées. La patiente est sortie à 48 heures de sa désimplantation et est décédée d'un hématome sous-dural aigu. Cette patiente n'a donc pu être incluse dans l'analyse principale. Depuis cet événement indésirable

grave, nous réalisons systématiquement un scanner cérébral de contrôle après désimplantation des électrodes et avant la sortie d'hospitalisation.

À la fin du siècle dernier, la preuve de la couverture antibioprophylaxique n'était pas encore bien établie [129] [130]. Néanmoins, actuellement elle semble l'être. Dans notre centre, la Céfazoline est l'antibiotique utilisé à titre prophylactique, à la posologie de 2 grammes (posologie doublée en cas d'Indice de Masse Corporelle $> 50 \text{ kg/m}^2$), selon les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) de la SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation) et de la SPILF (Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française) de 2024 [131].

3.1.1.2 Analyse en clusters (centrée sur chaque électrode)

1629 électrodes sur les 1643 électrodes posées (soit 99,15%) n'ont pas été à l'origine de complication. 312 électrodes insulaires sur les 316 posées (98,73%) n'ont pas engendré de complication.

14 électrodes se sont compliquées (0,85%) : 4 électrodes insulaires (1,27%) et 10 électrodes non insulaires (0,75%).

Une analyse de cluster (143 clusters) a été réalisée et n'a pas montré de différence significative en termes de complication entre les électrodes insulaires et non insulaires.

3.1.1.3 Analyse en test d'indépendance de Fisher (centrée sur chaque individu)

10 patients (7%) ont eu un effet indésirable considéré mineur, en lien avec une électrode. 4 patients (3%) ont eu un effet indésirable majeur considéré en lien avec une électrode. 3 patients (2%) ont eu un effet indésirable majeur sans lien avec une électrode.

La SEEG de 126 patients (88%) n'a été émaillée d'aucun effet indésirable en lien avec la procédure.

Sur les 114 patients avec électrodes insulaires, il y a eu en tout 13 EI (soit 11,4%), dont 11 EI directement liés à une électrode (soit 9,6%).

Chez les 29 patients sans électrode insulaire, il y a eu 4 EI tout compris (soit 13,8%), dont 3 EI directement liés à une électrode (soit 10,3%).

Il n'y a donc pas de différence significative, ni concernant les EI tout compris (liés ou non à une électrode) (p -value = 0,750), ni concernant les EI spécifiquement liés à une électrode (p -value = 1,000).

3.1.2 Diagnostic final

3.1.2.1 Descriptif

43,2% (57 patients) des diagnostics portaient sur l'hémisphère droit, 49,2% (65 patients) sur l'hémisphère gauche ; 7,6% (10 patients) des épilepsies étaient bilatérales.

74 patients (52%) avaient un foyer épileptogène purement temporal ; pour 11 patients, le foyer épileptogène était à cheval sur le lobe temporal et un autre lobe (temporo-insulaire pour 5 patients soit 3% ; fronto-temporal pour 1 patient soit < 1% ; temporo-occipital pour 3 patients soit 2% et temporo-pariéto-occipital pour 1 patient soit < 1% ; et fronto-temporo-insulaire chez 1 patient soit < 1%).

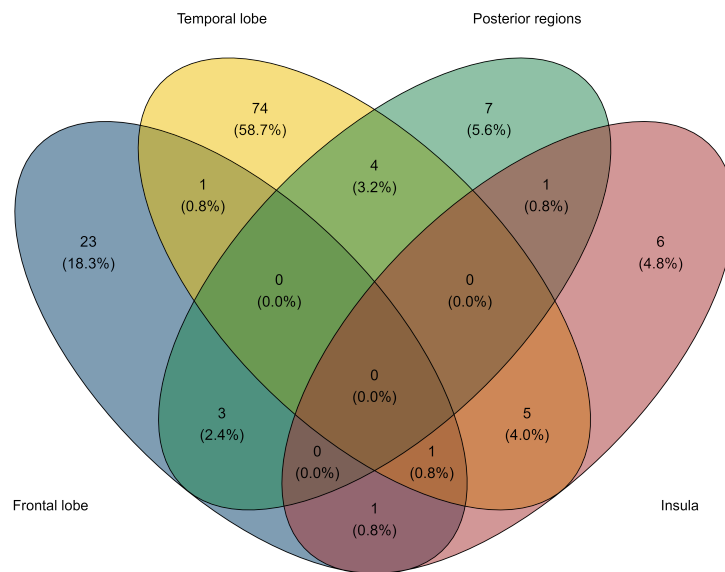
23 patients (16%) avaient un foyer épileptogène localisé uniquement dans le lobe frontal ; pour 6 patients le foyer concernait le lobe frontal et un autre lobe (pour 3 patients soit 2%, fronto-pariétal ; pour 1 patient soit < 1%, fronto-temporal ; pour 1 patient soit < 1% fronto-insulaire ; et fronto-temporo-insulaire chez 1 patient soit < 1%).

7 patients (5%) avaient une zone épileptogène purement postérieure ; 8 patients avaient un foyer à la fois postérieur (pariétal et/ou occipital) et à cheval sur (au moins) un autre lobe (1 patient soit < 1% insulo-pariétal ; 3 patients soit 2%, fronto-pariétal ; 3 patients soit 2% temporo-occipital et 1 patient soit < 1% temporo-pariéto-occipital).

Pour 6 patients (4%), le foyer épileptogène était purement insulaire ; pour 8 patients, le foyer épileptogène primaire était insulaire mais également à cheval sur un autre lobe (5 soit 3% temporo-insulaire ; 1 soit < 1% fronto-temporo-insulaire ; 1 soit < 1% fronto-insulaire ; 1 soit < 1% pariéto-insulaire).

Ceci est résumé dans le diagramme logique (de Venn) suivant (Figure 19) :

Figure 19. Diagnostic final de l'ensemble de la population enregistrée



Légende : bleu : frontal / jaune : temporal / rouge : insula / vert : postérieur soit pariétal et/ou occipital

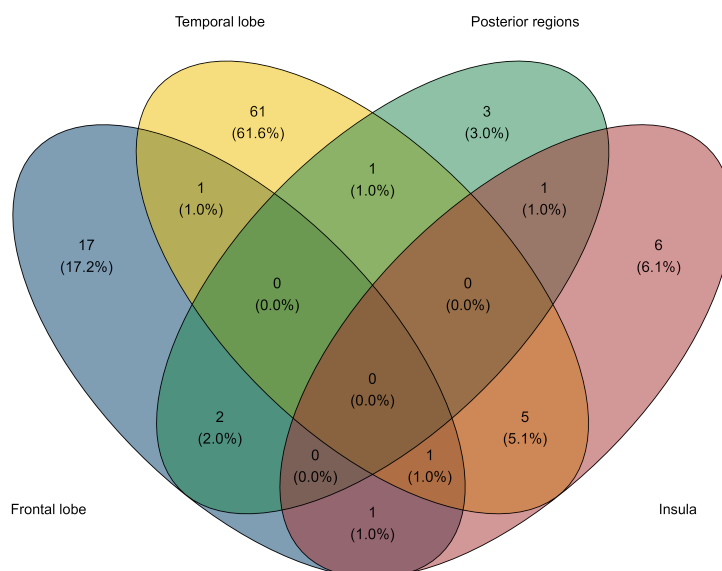
Il y avait donc fréquemment des chevauchements lobaires. Pour 1 seul patient (< 1%) le diagnostic était bifocal (donc 2 foyers, sans chevauchement), insulaire et frontal, donc ne pouvait être inclus dans ce diagramme de Venn.

Pour 5 patients (3%), il existait plusieurs zones épileptogènes (> 2) donc le diagnostic était multifocal.

Pour 11 patients (8%), le diagnostic n'avait pu être établi.

La Figure 20 est un diagramme de Venn résumant le diagnostic final des patients explorés dans l'insula.

Figure 20. Diagnostic final des patients enregistrés dans l'insula



Légende : bleu : frontal / jaune : temporal / rouge : insula / vert : postérieur soit pariétal et/ou occipital

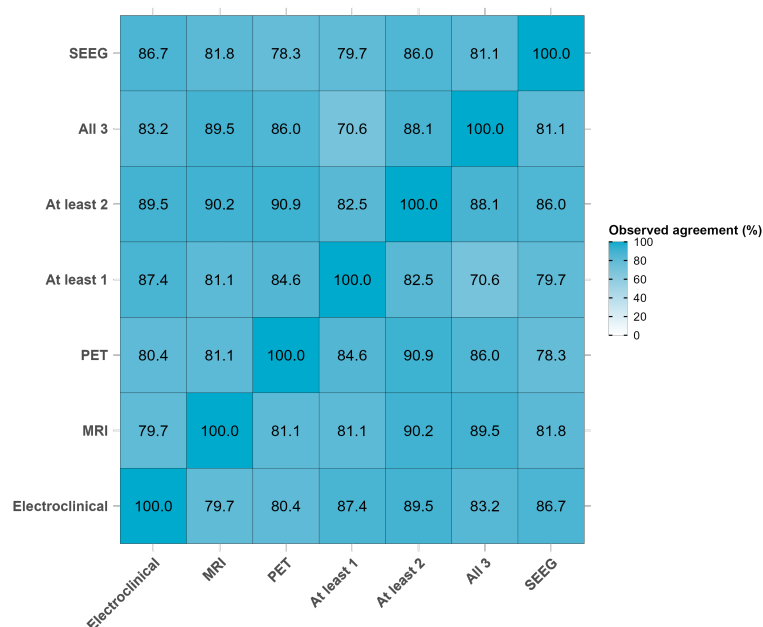
3.1.2.2 Sensibilité, spécificité, VPP et VPN

Pour chaque lobe, nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de chaque hypothèse principale, ainsi que la corrélation entre chaque hypothèse principale. Nous avons également effectué ces analyses sur le nombre d'hypothèses principales.

3.1.2.2.1 Frontal

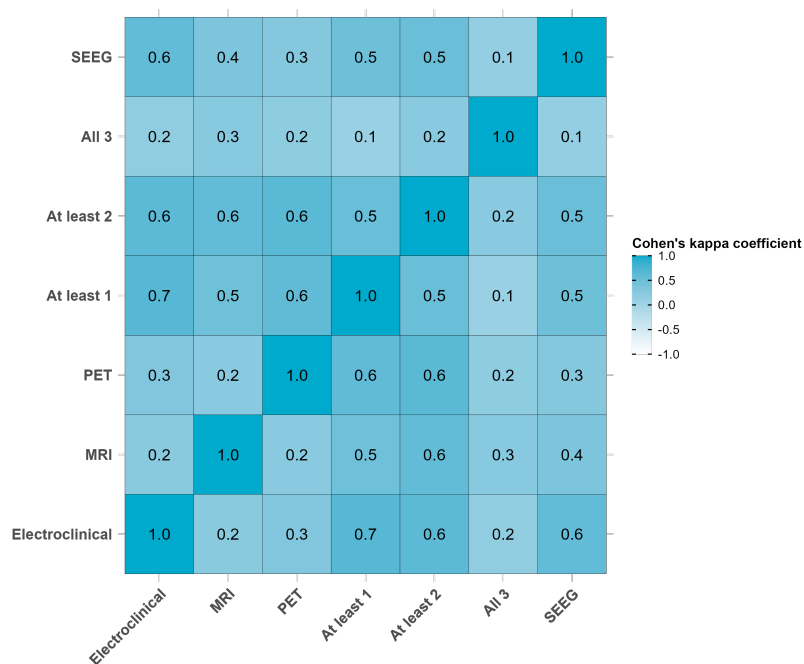
Les valeurs des accords observés et des coefficients Kappa de Cohen sont énoncés Figure 21 et Figure 22.

Figure 21. Foyer frontal : accord observé



Concernant l'hypothèse frontale, lorsque les 3 hypothèses principales (électro-cliniques, IRM et TEP) étaient concordantes la spécificité et la VPP étaient de 100%.

Figure 22. Foyer frontal : coefficient Kappa de Cohen



Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon la nature de l'hypothèse principale sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Foyer frontal : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Électro-clinique	63%	93%	70%	91%
IRM	37%	94%	61%	85%
TEP	37%	89%	48%	84%

Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s) sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Foyer frontal : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Au moins 1	77%	81%	51%	93%
Au moins 2	50%	96%	75%	88%
Au moins 3	10%	100%	100%	81%

3.1.2.2.2 Temporal

Les valeurs des accords observés et des coefficients Kappa de Cohen sont énoncés Figure 23 et Figure 24.

Figure 23. Foyer temporal : accord observé

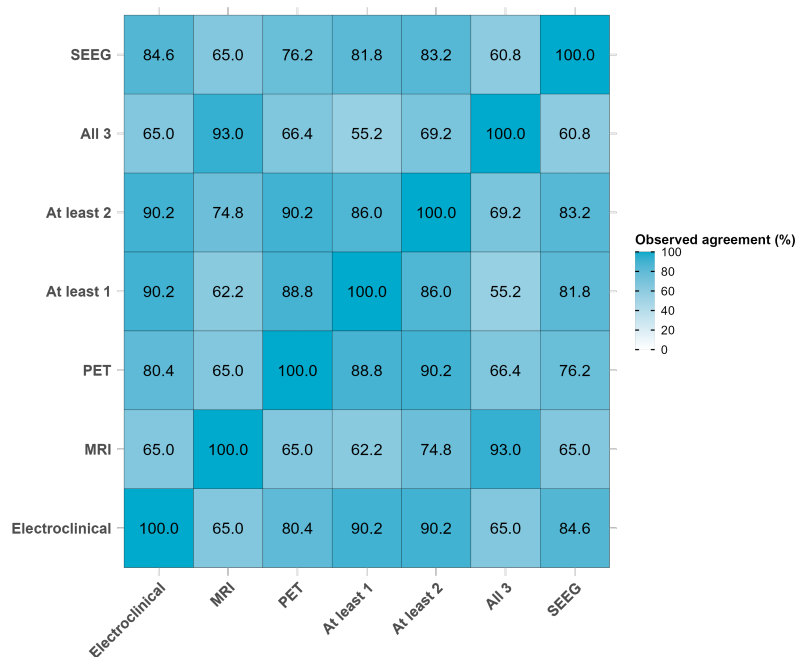
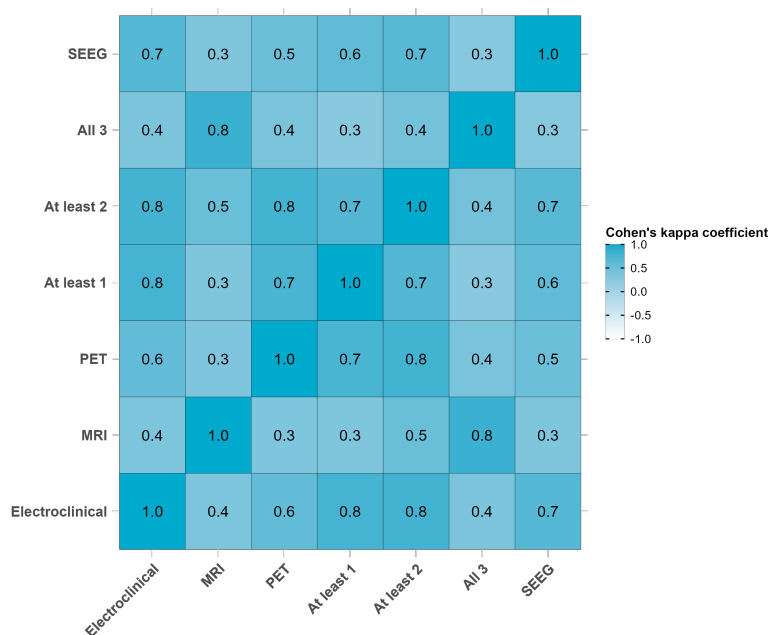


Figure 24. Foyer temporal : coefficient Kappa de Cohen



Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon la nature de l'hypothèse principale sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6. Foyer temporal : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Électro-clinique	91%	76%	85%	85%
IRM	50%	86%	84%	54%
TEP	82%	67%	79%	72%

Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s) sont résumées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Foyer temporal : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Au moins 1	96%	60%	78%	92%
Au moins 2	86%	79%	86%	79%
Au moins 3	41%	90%	85%	51%

3.1.2.2.3 Postérieur : pariétal et / ou occipital

Les valeurs des accords observés et des coefficients Kappa de Cohen sont énoncés Figure 25 et Figure 26.

Figure 25. Foyer postérieur : accord observé

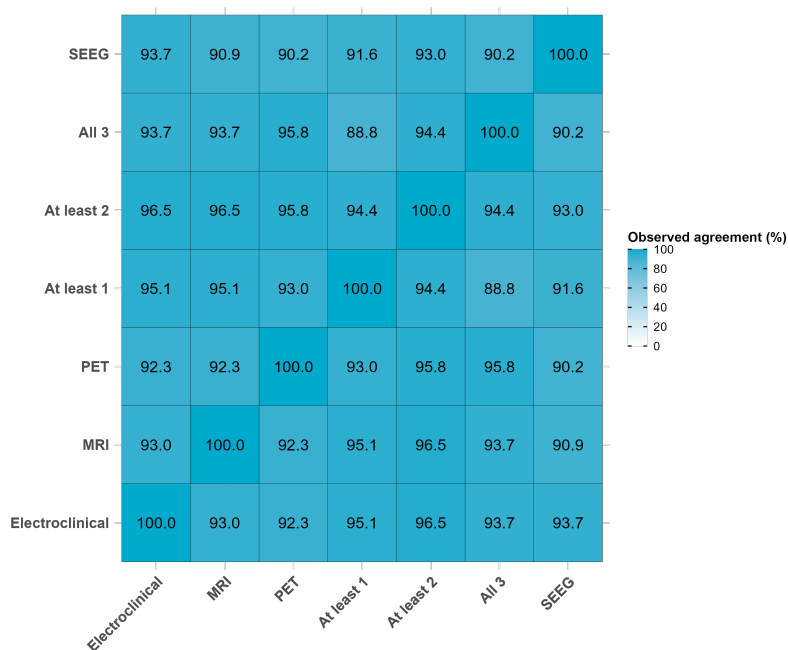
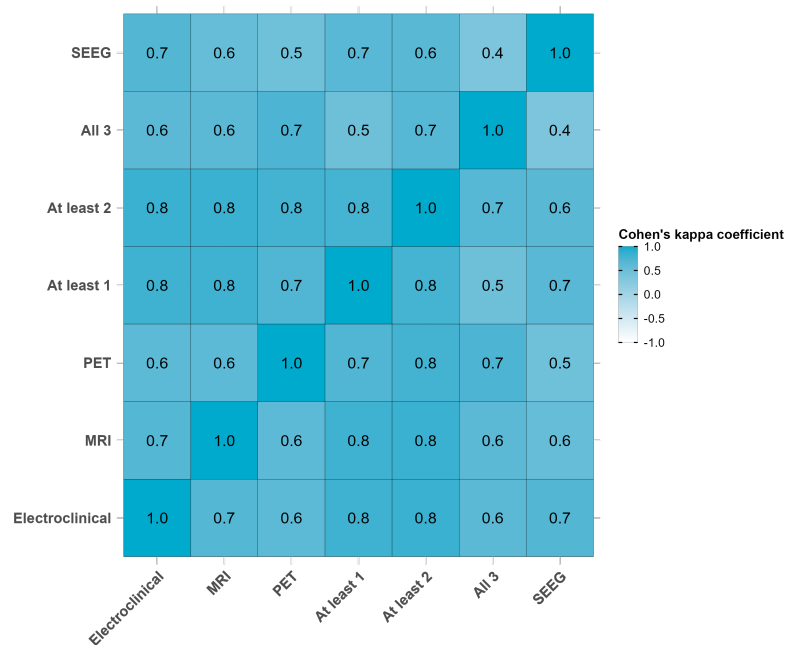


Figure 26. Foyer postérieur : coefficient Kappa de Cohen



Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon la nature de l'hypothèse principale sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Foyer postérieur : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Électro-clinique	80%	95%	67%	98%
IRM	67%	94%	56%	96%
TEP	53%	95%	53%	95%

Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s) sont résumées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Foyer postérieur : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Au moins 1	93%	91%	56%	99%
Au moins 2	73%	95%	65%	97%
Au moins 3	33%	97%	56%	93%

Ainsi, que ce soit pour un foyer frontal, temporal, ou postérieur, on note qu'**au plus on a d'hypothèses initiales convergeant vers une même topographie lobaire, au plus la spécificité augmente, et au plus la sensibilité diminue.**

3.1.3 Efficacité globale

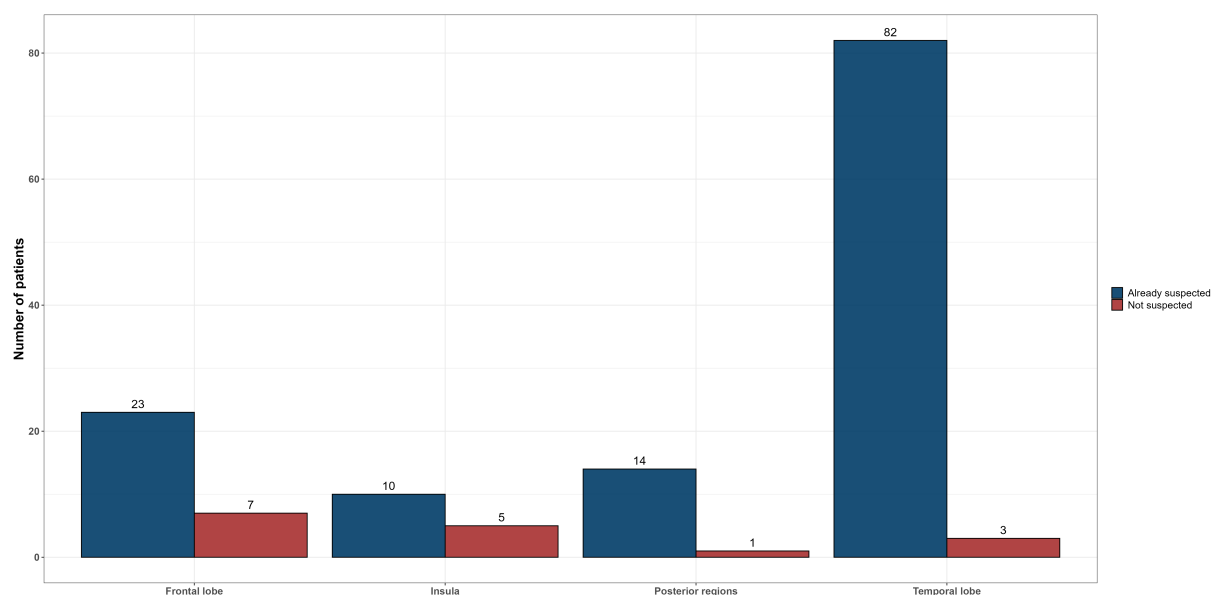
132 patients ont eu un diagnostic permettant de décider de la prise en charge ultérieure, **l'efficacité globale est donc de 92,3%**. Il y avait donc 11 patients (soit 7,7%) pour lesquels nous n'avons pas eu de diagnostic et donc pour lesquels la prise en charge ultérieure n'a pu être actée.

3.1.4 Diagnostics redressés

Nous citerons ici, par lobe, combien de diagnostics lobaires finaux n'avaient été évoqués par aucune des 3 hypothèses principales (électro-clinique, remnographique, métabolique) (Figure 27) :

- Sur les 85 foyers temporaux : 3 redressés (3,5%) ;
- Sur les 30 diagnostics frontaux : 7 redressés (23,3%) ;
- Sur les 15 foyers postérieurs : 1 redressé (6,7%) ;
- Sur les 15 foyers insulaires : 5 redressés (33,3%).

Figure 27. Diagnostics finaux selon les hypothèses diagnostiques initiales



Légende

- en bleu : diagnostics finaux suspectés parmi les hypothèses diagnostiques initiales ;
- en rouge : diagnostics finaux non suspectés initialement (compris par aucune des hypothèses diagnostiques initiales)

Ainsi, sur les 132 diagnostics lobaires établis, 16 (12%) ont été redressés car initialement erronés à l'issue du bilan de phase I.

3.2 Échantillonnage insulaire

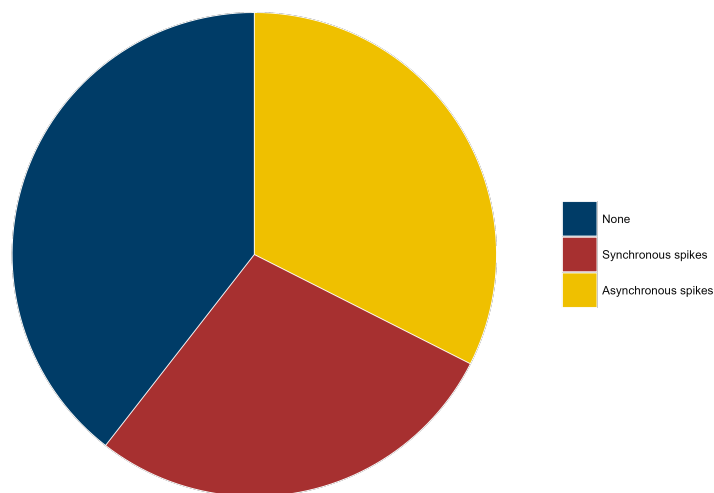
3.2.1 Données électriques inter-critiques et critiques

3.2.1.1 Données intercritiques

Les analyses électriques insulaires entre les crises montraient (Figure 28) :

- chez 45 patients (39%) : l'absence d'anomalies électriques interictales ;
- chez 32 patients (28%) : des pointes synchrones du foyer principal ;
- chez 37 patients (32%) : des pointes asynchrones du foyer principal ou considérées comme étant localisatrices du foyer principal.

Figure 28. Électrodes insulaires : données intercritiques

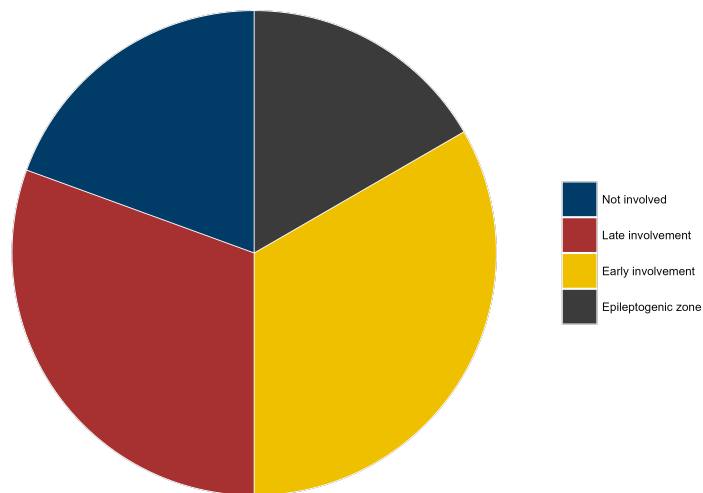


3.2.1.2 Données critiques

Les électrodes insulaires ont montré, lors des crises (Figure 29) :

- chez 21 patients (soit 19%) : l'absence d'anomalie ictale ;
- chez 33 patients (soit 31%) : une implication ictale tardive (> 5 secondes) dans la crise ;
- chez 36 patients (soit 33%) : une implication précoce dans la crise ;
- chez 18 patients (soit 17%) : des anomalies électriques en faveur d'un foyer épileptogène principalement localisé dans l'insula.

Figure 29. Électrodes insulaires : données critiques



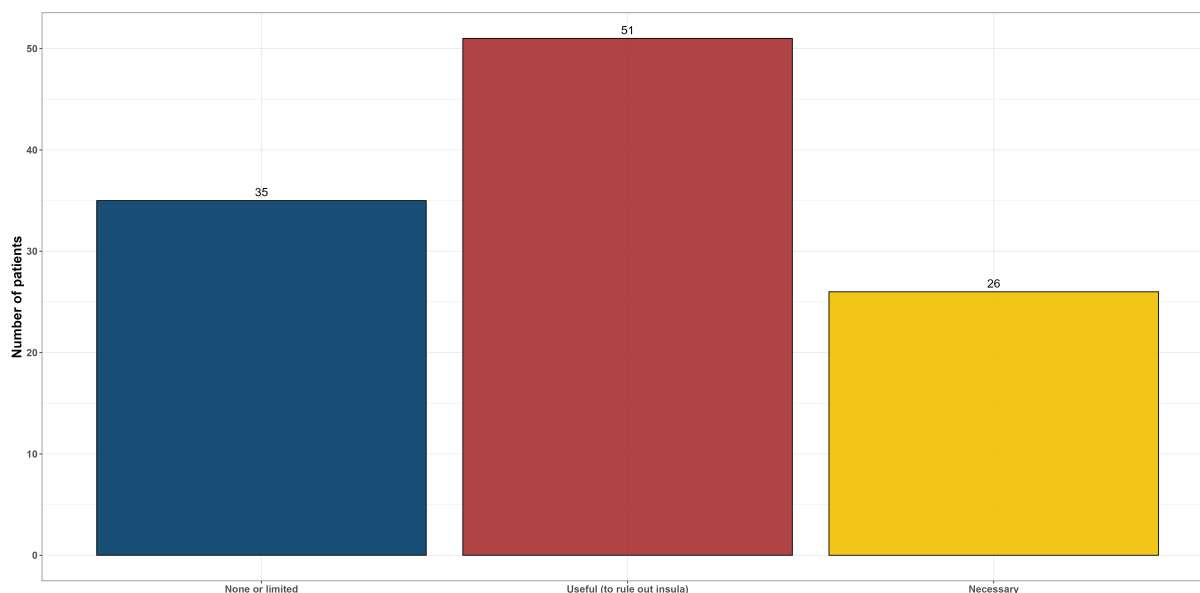
3.2.2 Utilité a postériori

L'utilité de l'échantillonnage insulaire a été évaluée à postériori, une fois l'ensemble du dossier réévalué avec la topographie lésionnelle établie et la stratégie thérapeutique décidée.

Celle-ci a été classifiée selon 3 possibilités (Figure 30) :

- *Intérêt limité* : représentant les situations où aucune des hypothèses principales n'orientent vers l'insula, et où l'échantillonnage insulaire n'a pas modifié la prise en charge ultérieure : concerne 35 patients (31%) ;
- *Utile* : il s'agit principalement des situations où la mise en place d'électrode(s) insulaire(s) fut nécessaire pour éliminer l'insula comme foyer primaire : concerne 51 patients (46%) ;
- *Indispensable* : il s'agit des situations où une des hypothèses principales orientait vers l'insula, ou celles dont le diagnostic final retenait un foyer épileptogène primitivement localisé dans l'insula : 26 patients ont été classés comme tels (23%).

Figure 30. Utilité de l'échantillonnage insulaire, à postériori



3.2.3 Sensibilité, spécificité, VPP et VPN

Concernant les foyers insulaires, les corrélations avec chaque hypothèse principale et le nombre d'hypothèses concordantes sont énoncés dans les Figure 31 et Figure 32 qui exposent l'accord observé et le coefficient Kappa de Cohen.

Figure 31. Foyer insulaire : accord observé

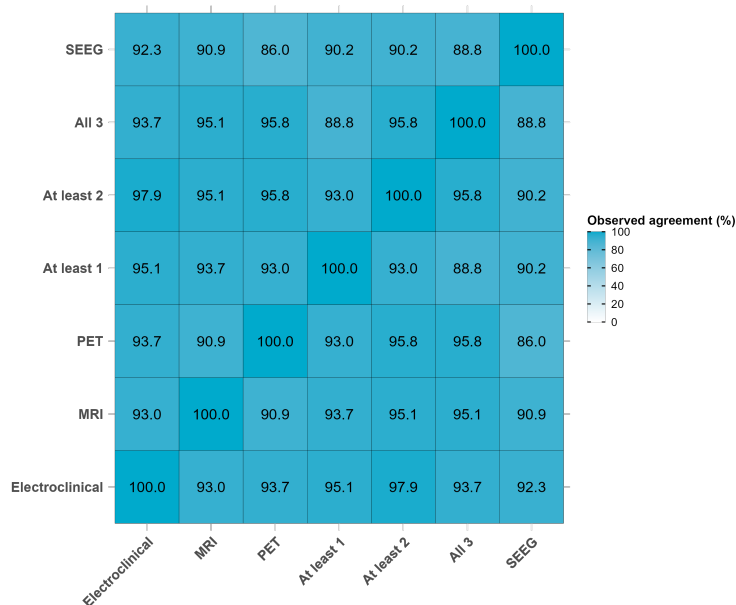
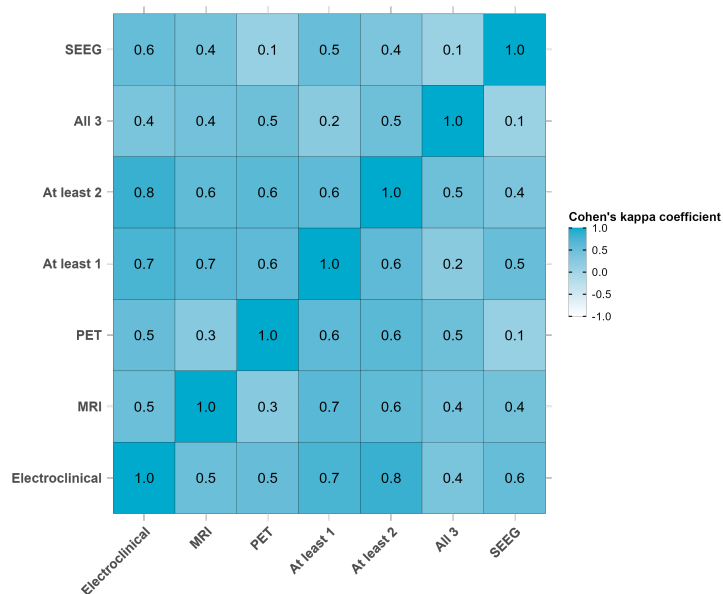


Figure 32. Foyer insulaire : coefficient Kappa de Cohen



Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon la nature de l'hypothèse principale sont résumées dans le Tableau 10.

Tableau 10. Foyer insulaire : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Électro-clinique	53%	97%	67%	95%
IRM	40%	97%	60%	93%
TEP	13%	95%	22%	90%

Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN selon la nature de l'hypothèse principale sont résumées dans le Tableau 11.

Tableau 11. Foyer insulaire : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Au moins 1	67%	93%	53%	96%
Au moins 2	33%	97%	56%	93%
Au moins 3	7%	98%	33%	90%

Notons que lorsque les 3 hypothèses principales concordaient vers la même hypothèse lobaire, la spécificité était très élevée (98,4%) mais la sensibilité très faible (6,7%), et ceci de manière assez semblable aux autres hypothèses lobaires (*cf précédemment 3.1.2.2 Sensibilité, spécificité, VPP et VPN*).

11 patients soit 13% des patients opérés ont été **éveillés** durant la chirurgie (à signaler 1 patient dont l'éveil était souhaité mais n'a pu être réalisé du fait d'un bronchospasme).

21 patients soit 25% ont pu bénéficier d'une **IRM durant l'intervention**.

4.1.2 Anatomopathologie

Dans la majorité des cas (56 patients, soit 69%), l'anatomopathologie était une sclérose hippocampique ou une MCD. Dans 1 cas (1%), il s'agissait d'une lésion post-thérapeutique ou séquellaire ; dans 21 cas soit 26%, il s'agissait d'une anatomopathologie d'une autre nature ou indéterminée / mal déterminée ; et dans 3 cas, il n'y avait pas de résultat anatomopathologique disponible.

Les séquelles de chirurgie de l'épilepsie ou de traitement par thermocoagulation n'étaient pas considérées comme des lésions séquellaires post-thérapeutiques.

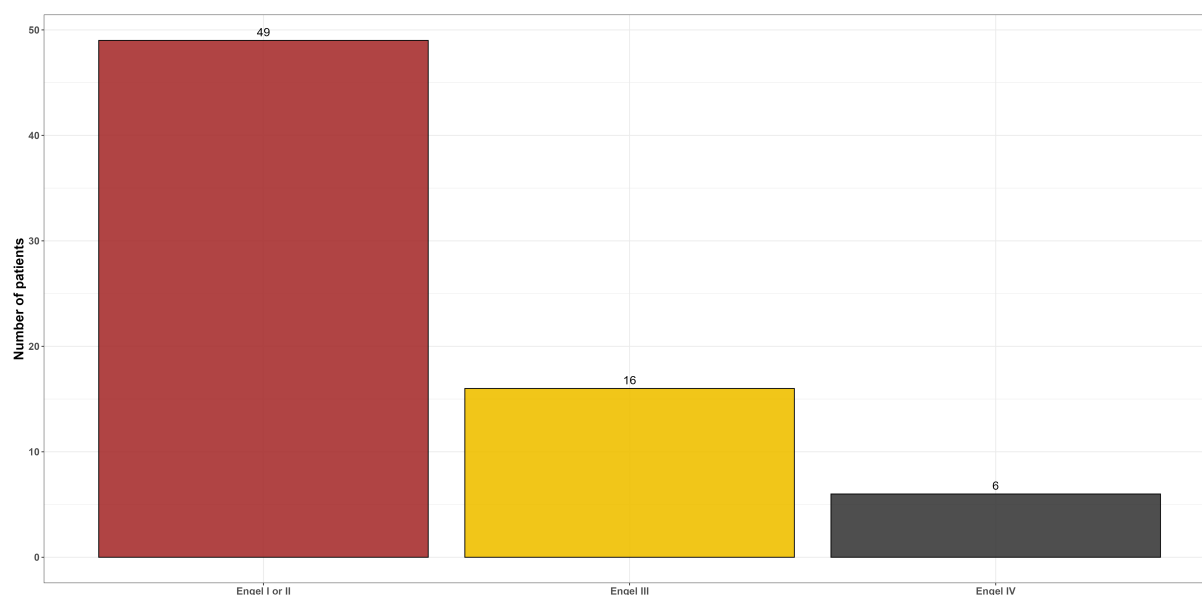
4.1.3 Efficacité de la chirurgie

4.1.3.1 À 1 an

1 an après la chirurgie de cortectomie, les scores chirurgicaux étaient les suivants (Figure 34) :

- Engel I et II / ILAE 1 et 2a : 49 patients (69%) ;
- Engel III / ILAE 2b, 3 et 4 : 16 patients (23%) ;
- Engel IV / ILAE 5 et 6 : 6 patients (8%).

Figure 34. Résultats des cortectomies, à 1 an



4.1.3.2 *Au dernier suivi*

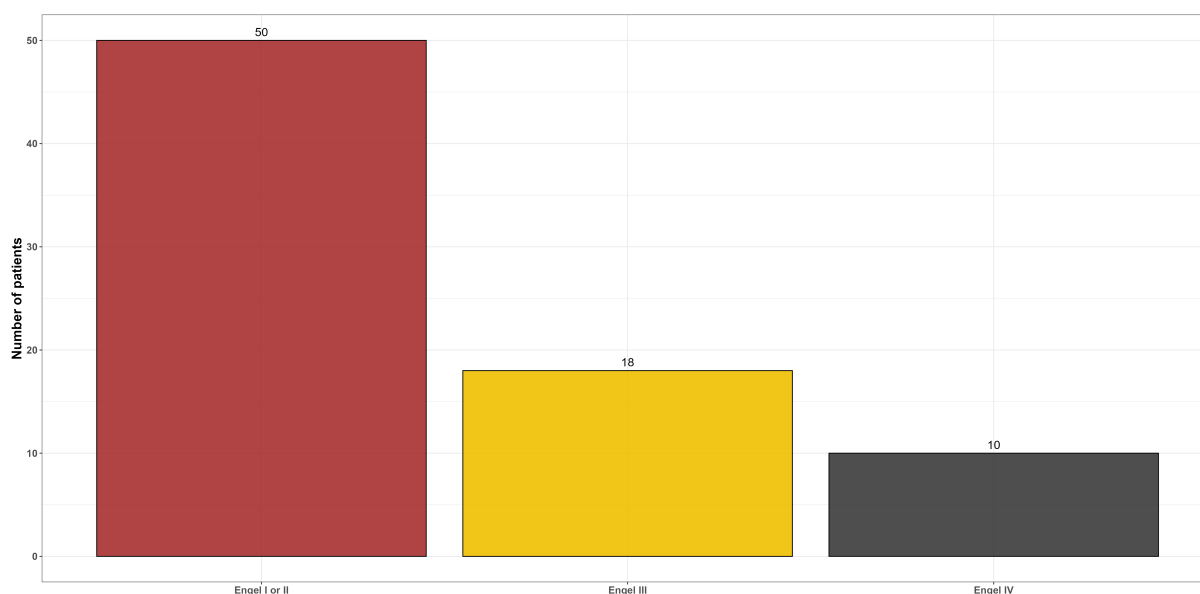
Rappelons que la durée de suivi moyenne entre la cortectomie et le dernier suivi est de 59,4 mois (DS = 44,6), et la médiane est de 41,8 mois [21 – 83,9].

Au dernier suivi, les résultats des cortectomies étaient les suivants (Figure 35) :

- Engel I et II / ILAE 1 et 2a : 50 patients (63%) ;
- Engel III / ILAE 2b, 3 et 4 : 19 patients (24%) ;
- Engel IV / ILAE 5 et 6 : 10 patients (13%), 11 chirurgies (14%).

Une patiente ayant bénéficié de 2 cortectomies, la 1^{ère} classée Engel IV, puis la 2^{nde} Engel III.

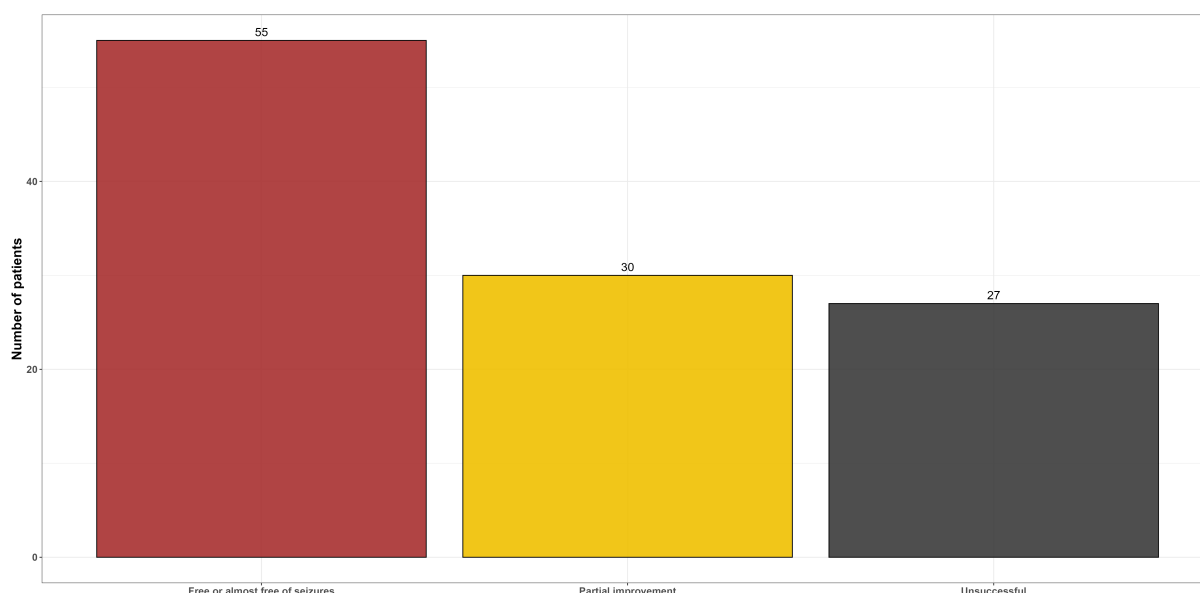
Figure 35. Résultats des cortectomies, au dernier suivi



Au dernier suivi, le score d'efficacité thérapeutique globale, regroupant les résultats de thermocoagulations, des cortectomies, et de la VNS, pouvait être considéré (Figure 36) :

- **Très satisfaisant** (*arrêt complet ou quasi complet des crises*, équivalent classes Engel I et II / ILAE 1 et 2a) : pour 55 patients (49%) ;
- **Satisfaisant** (*amélioration partielle mais significative*, équivalent classes Engel III / ILAE 2b, 3 et 4) : pour 30 patients (27%) ;
- **Mauvais** (*inefficacité ou aggravation*, équivalent classes Engel IV / ILAE 5 et 6) : pour 27 patients (24%).

Figure 36. Score d'efficacité thérapeutique globale, au dernier suivi



Au moment où cette thèse est écrite, 3 patients étaient encore en attente d'un traitement radical (2 d'une cortectomie, 1 d'une ablation par LITT), leurs données finales d'efficacité thérapeutique ont donc été considérées comme non applicables (même s'il avait eu une autre modalité de traitement type thermocoagulation ou stimulation du nerf vague). Également, pour 1 patient opéré, le recul nécessaire a été jugé insuffisant (< 1 mois) donc l'analyse de l'efficacité non applicable.

Pour une patiente, la chirurgie a dû être arrêtée en raison de troubles phasiques déclenchés par l'électrostimulation per-opératoire, donc les scores post-chirurgicaux (Engel / ILAE) n'ont donc pas pu être interprétés.

4.2 À propos des patients dont le foyer épileptogène primaire a été localisé au sein de l'insula

15 patients présentaient un foyer épileptogène impliquant l'insula.

Seulement 6 patients (4% de la population totale ; 40% des épilepsies insulaires) présentaient un point de départ initial de la crise insulaire, avec propagation rapide operculaire (boucles courtes) ou lobaire (boucles longues), le foyer épileptogène primaire retenu était ainsi considéré purement insulaire.

Pour 9 patients, le foyer épileptogène primaire retenu était mixte puisque à la fois insulaire et à cheval sur un autre lobe : 5 (soit 33% des épilepsies insulaires et 3% de la population totale) temporo-insulaires ; 1 (soit 7% des épilepsies insulaires et < 1% de la population totale) fronto-temporo-insulaire ; 2 (soit 13% des épilepsies insulaires et 1% de la population totale) fronto-insulaires ; 1 (soit 7% des épilepsies insulaires et < 1% de la population totale) pariéto-insulaire.

Concernant les durées de suivi de la population de patients opérés dans l'insula :

- La durée, entre la SEEG et le dernier suivi, moyenne est de 40 mois (DS = 31,9), médiane de 26,2 mois [23,1 – 47].
- La durée, entre la SEEG et la cortectomie, moyenne est de 12,1 mois (DS = 7), médiane de 10,3 mois [6,7 – 15,6].
- La durée, entre la cortectomie et le dernier suivi, moyenne est de 28 mois (DS = 32,9), médiane de 15,2 mois [7,7 – 30,3].

Aucune valeur ne manquait pour ces 3 durées de suivi.

4.2.1 Données descriptives

4.2.1.1 Hypothèses principales

L'hypothèse principale *électro-clinique* était :

- insulaire pour 8 patients (53%),
- temporale pour 6 patients (40%),
- frontale pour 1 patient (7%),
- postérieure pour 1 patient (7%)

On dénombre ici 16 hypothèses lobaires pour 15 patients du fait qu'une des hypothèses principales était temporo-insulaire.

L'*IRM* orientait vers un foyer :

- insulaire pour 6 patients (40%),
- temporal pour 4 patients (27%),
- frontal pour 1 patient (7%),
- postérieur pour 2 patients (13%).

L'analyse du *TEP-Scanner* orientait vers une focalisation :

- temporale pour 6 patients (40%),
- insulaire pour 3 patients (20%),
- frontale pour 1 patient (7%),
- postérieure pour 1 patient (7%).

Parmi ces 15 foyers insulaires, 5 (soit 33%) n'étaient évoqués par aucune des hypothèses principales du bilan non invasif de phase I (ni électro-clinique, ni remnographique, ni de *TEP-Scanner*). Parmi ces 5 patients ayant un foyer épileptogène insulaire qu'aucune de leurs 3 hypothèses principales ne suspectait, 4 (80%) hypothèses étaient temporales et 1 frontale (20%).

4.2.1.2 Échantillonnage insulaire

La justification de l'échantillonnage insulaire se répartissait comme suit :

- une hypothèse principale insulaire justifiait l'échantillonnage insulaire chez 8 (53%) de ces 15 patients ;
- pour 3 (20%) l'échantillonnage insulaire était justifié par une sémiologie évocatrice d'une focalisation insulaire :
- pour 1 (7%) par une anomalie insulaire sur l'*IRM* ou la *TEP* ;
- pour le reste (3 patients, 20%) aucune de ces 3 raisons ne justifiait l'échantillonnage insulaire et celui-ci était donc réalisé à titre « systématique ».

Concernant les données électriques de l'échantillonnage insulaire de ces 15 patients, ils avaient tous à la fois des anomalies intercritiques et critiques. Plus précisément, concernant les anomalies :

- Interictales : 14 des 15 patients (93%) avaient un ou plusieurs foyer(s) de pointes asynchrones ou constituant le foyer principal ; le dernier patient (7%) avait des pointes synchrones du foyer principal ;
- Ictales : 14 des 15 patients (93%) avaient un foyer considéré épileptogène ; le dernier patient (7%) avait un foyer impliqué précocement dans la décharge.

4.2.1.3 Thermocoagulations et VNS

Parmi ces 15 patients, 12 (soit 80%) ont été thermocoagulés.

L'efficacité de ces 12 thermocoagulations est la suivante :

- inefficaces ou aggravantes dans 5 cas (soit 42%) ;
- partiellement ou temporairement efficaces dans 5 cas (soit 42%) ;
- efficaces et permettant de surseoir à une cortectomie dans 2 cas (17%).

Parmi les 12 patients thermocoagulés, 7 (58%) ont été opérés.

Parmi les 8 patients opérés sur les 15 ayant un foyer insulaire, 7 (87,5%) avaient été thermocoagulés au préalable.

Sur les 15 patients ayant un foyer épileptogène impliquant l'insula,

- 8 (53%) ont été opérés,
- pour 7 (47%) il a été décidé d'une abstention chirurgicale :
 - 2 patients parmi ces 7 (soit 29%) n'ont pas été opérés puisque leurs thermocoagulations ont été efficaces ;
 - les 5 restants (71%) n'ont pas été considérés bons candidats chirurgicaux puisque leur réseau épileptogène était trop étendu.

Sur ces 15 patients, 5 (soit 33%) ont bénéficié d'une VNS :

- 4 parmi les 7 patients n'ayant pas été opérés (représentant 57% des patients non opérés) ;
- 1 parmi les 8 patients opérés (représentant 12,5% des patients opérés).

4.2.2 Résections insulaires

En général, l'indication de cortectomie insulaire nécessite que le point de départ soit insulaire, le fait que l'insula soit une voie de passage précoce ne constitue pas une indication généralement reconnue pour justifier d'une cortectomie insulaire [80]. Dans notre série, 8 patients (6% de l'échantillon total, 9% du nombre d'opérés, 53% des épilepsies insulaires diagnostiquées) ont bénéficié d'une cortectomie intéressant au moins en partie l'insula. Sur ces 8 patients, une patiente a été opérée à 2 reprises dans l'insula (d'une dysplasie), ainsi 9 cortectomies insulaires ont été réalisées.

4.2.2.1 Description

50% des patients ont été opérés à gauche, et 50% à droite. Du fait de la patiente réopérée, 5 chirurgies ont été effectuées à gauche et 4 à droite.

Sur ces 9 chirurgies insulaires :

- 5 (56%) ont été réalisées en **conditions éveillées**,
- 7 (78%) ont bénéficié d'une **IRM per-opératoire**.

Concernant l'anatomopathologie de ces 8 patients opérés :

- La majeure partie (7 patients, soit 87,5%) avaient une anatomopathologie revenant en faveur d'une sclérose hippocampique ou d'une MCD puisqu'on dénombrait :
 - 2 (25%) scléroses hippocampiques dans le cadre de cortectomies temporo-insulaires,
 - 3 (37,5%) DCF (Dysplasies Corticales Focales),
 - 1 patient (12,5%) dont le prélèvement montrait une sclérose hippocampique associée à une anomalie de l'architecture corticale de la catégorie mMCD (*mild Malformation of Cortical Development*), donc rentrant dans la catégorie des DCF IIIa (anomalie de la lamination associées à une sclérose hippocampique),
 - 1 patient (12,5%) dont le prélèvement revenait en faveur d'une MOGHE (*Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy*) ;
- pour 1 patient (12,5%), l'anatomopathologie ne rendait pas de diagnostic clairement établi.

Seulement 2 (22%) de ces 9 chirurgies étaient purement insulaires. En effet :

- 5 (56%) étaient associées à une cortectomie temporale, dont 1 parmi ces 5 avec également avec l'exérèse de l'opercule pariétal en plus de l'opercule temporal ;
- et 2 (22%) de ces cortectomies insulaires étaient associées à une cortectomie frontale.

Concernant la patiente ayant subi 2 chirurgies insulaires, la 1^{ère} était purement insulaire, la seconde était insulo-operculaire (frontale).

4.2.2.2 Résultats

4.2.2.2.1 À 1 an

À 1 an, l'efficacité chirurgicale de ces 9 cortectomies insulaires chez ces 8 patients, est évaluée comme suit :

- Engel I et II / ILAE 1 et 2a : 3 patients (37,5% des 8 patients opérés, et 75% des 4 patients pour lesquels nous disposons de données à 1 an) ;
- Engel III / ILAE 2b, 3 et 4 : 1 patient (12,5% des 8 patients opérés, et 25% des 4 patients pour lesquels nous disposons de données à 1 an).

Pour la moitié (4) de ces 8 patients, les chirurgies étaient trop récentes pour pouvoir en évaluer l'efficacité à 1 an.

4.2.2.2.2 Au dernier suivi

En moyenne, la durée de suivi entre la cortectomie insulaire et le dernier suivi était de 28 mois (DS = 32,9), s'échelonnant entre un minimum de 2 mois et un maximum de 93 mois.

Au dernier suivi, l'efficacité de ces 9 cortectomies insulaires chez ces 8 patients, est évaluée comme suit :

- Engel I et II / ILAE 1 et 2a : 6 patients (75% des patients ; 67% des cortectomies insulaires) ;
- Engel III / ILAE 2b, 3 et 4 : 1 patient, 1 chirurgie (12,5% des patients ; 11% des cortectomies insulaires) ;
- Engel IV / ILAE 5 et 6 : 1 patient, mais 2 chirurgies (12,5 % des patients ; 22% des cortectomies insulaires).

Concernant la patiente qui a eu 2 cortectomies insulaires, le résultat de sa 1^{ère} chirurgie était considéré Engel IV, celui de sa 2^e chirurgie Engel III.

Chez les patients opérés, au dernier suivi, le score d'efficacité thérapeutique globale était identique au résultat chirurgical ; ce qui signifie que l'unique VNS posée chez ces 8 patients n'a pas été efficace. Ce parallèle n'est pas réalisable avec l'efficacité des thermocoagulations étant donné que celles-ci avaient lieu avant la cortectomie.

Au dernier suivi, chez ces 15 patients, le score d'efficacité thérapeutique globale est le suivant :

- **Très satisfaisant** (*arrêt complet ou quasi complet des crises*, équivalent classes Engel I et II / ILAE 1 et 2a) : pour 6 patients (40%) ;
- **Satisfaisant** (*amélioration partielle mais significative*, équivalent classes Engel III / ILAE 2b, 3 et 4) : pour 2 patients (13%) ;
- **Mauvais** (*inefficacité ou aggravation*, équivalent classes Engel IV / ILAE 5 et 6) : pour 7 patients (47%).

Discussion

1 Principaux résultats

1.1 Globaux

Notre étude montre que, **plus on multiplie les examens et plus les hypothèses principales convergent vers la même topographie lobaire du foyer épileptogène, meilleure est la spécificité et moins bonne est la sensibilité**. Différents faits participent à expliquer cette constatation, notamment le fait que lorsqu'il existe une très forte suspicion diagnostique, l'échantillonnage est vraisemblablement très orienté et centré sur cette principale suspicion diagnostique délaissant d'autres éventuels foyers à distance (donc très spécifique, et très peu sensible) ; à l'inverse, lorsque le diagnostic localisateur demeure très incertain à l'issue du bilan de phase I, l'échantillonnage est souvent plus large (donc peu spécifique, mais plus sensible).

1.2 Insulaires

Nous souhaitons montrer que **l'échantillonnage insulaire réalisé dans de bonnes conditions n'engendre pas plus de complication que l'implantation profonde d'électrodes dans d'autres régions cérébrales**. Ceci a pu être possible via l'analyse en cluster par le test Wilcoxon-Mann-Whitney (Mann-Whitney U) qui n'a pas montré de différence significative entre le risque associé à une *électrode* insulaire et celui associé à une *électrode* non insulaire, et par le test d'indépendance de Fisher qui n'a pas montré de différence significative sur les EI d'un *patient* ayant une implantation insulaire en comparaison au *patient* n'en ayant pas.

Nous voulions également montrer que **l'enregistrement insulaire était utile et rentable**, puisque c'est ce que de nombreuses études précédentes semblent montrer. Sur les 114 patients ayant au moins une électrode insulaire, pour 80 (soit 71%) cet échantillonnage insulaire était considéré comme utile ou indispensable à postériori (avec pour 54 patients soit 48% pour lesquels il a été jugé utile ; et 26 patients soit 23% pour lesquels il a été jugé indispensable).

2 Discussion des résultats

2.1 Globaux

2.1.1 Diagnostiques

Déjà en 1981, Spencer retrouvait que l'échantillonnage via des électrodes profondes, en comparaison à l'EEG de scalp, augmentait le nombre de candidats chirurgicaux de 36% et modifiait la stratégie chirurgicale chez plus de 50% des patients [132]. De Almeida et al. ont considéré la SEEG comme efficace à partir du moment où elle permet de décider de la stratégie thérapeutique ultérieure (abstention / chirurgie) ; en considérant ceci, ils ont retrouvé une efficacité à 96% [89]. Selon les mêmes critères, Guénou et al. ont considéré la SEEG comme « utile » dans 84% de leurs cas [133]. Dans notre échantillon lillois, 132 patients sur 143 ont eu un diagnostic permettant de décider de la prise en charge ultérieure, **l'efficacité globale est donc de 92,3%** soit concordant avec les données de la littérature.

Lorsque l'IRM émettait une hypothèse lobaire, nous souhaitions initialement comparer la nature de la lésion initialement suspectée sur cette IRM et l'anatomopathologie définitive une fois opérée, et d'en déduire des taux de concordance. Néanmoins, ceci a été difficilement réalisable du fait de nombreux comptes-rendus anatomopathologiques qui ne pouvaient conclure quant à la nature définitive de la lésion.

2.1.2 De thermocoagulations

Catenoix et al. retrouvaient qu'environ 40% seulement des RF-TC réduisaient de plus de 50% la fréquence des crises, de plus la récurrence des crises après une amélioration initiale est fréquente et désormais bien documentée [134,135]. Minkin et al. considèrent que les RF-TC sont jugées sûres lorsque la distance est d'au moins 1 mm entre le contact sur lequel sera effectuée la RF-TC et le vaisseau le plus proche visible sur l'angio-IRM [136], et que ce contact n'est pas localisé dans le cortex éloquent [137] ; tandis que Cossu et al. préfèrent 2 mm [138]. Néanmoins, les thermocoagulations bipolaires entre contacts contigus sur la même électrode sont jugées sûres (1% de déficit neurologique permanent) ; quant à leur efficacité, elle est modérée ($\geq 50\%$ de réduction de la fréquence des crises à 1 an) dans 35-58% des cas, et efficace (absence de crise) dans 4-18% des cas [139–141]. Avec nos 52% d'efficacité partielle et 8% d'efficacité telle qu'elle permet de surseoir à la chirurgie,

l'efficacité de nos thermocoagulations est concordante avec celle des résultats retrouvés dans la littérature. Rappelons que la meilleure indication de RF-TC reste les hétérotopies périventriculaires, avec un résultat Engel classe I rapporté chez 76% des patients [142]. D'autres bons critères pour réaliser une RF-TC, que ce soit chez les enfants ou les adultes, sont : zone épileptogène restreinte à une MCD, et épilepsie focale à IRM négative [138,139,141,143].

2.1.3 Chirurgicaux

Avec 69% d'efficacité chirurgicale (Engel I et II) à 1 an et 63% au dernier suivi, nos résultats sont globalement concordants avec ceux de la littérature [82,96] [23] ; tout comme le fait que l'efficacité des cortectomies sur les crises a tendance à diminuer dans le temps [118] comme évoqué dans l'introduction (*cf 4.3.2.1 Généralités*).

Il est à notifier que la comparaison de l'efficacité chirurgicale, bien évaluée par les scores ILAE et d'Engel, des patients ayant bénéficié d'une SEEG versus ceux n'en ayant pas bénéficié, est à modérer puisque les cas des patients ayant bénéficié d'une SEEG sont souvent plus complexes que ceux pour lesquels il a été retenu une chirurgie d'emblée à l'issue du bilan de phase I.

2.2 Insulaires

2.2.1 Diagnostiques

Notre série retrouve 15 diagnostics finaux de foyers épileptogènes primitivement localisés, au moins en partie, dans l'insula, soit 10,5% de la population totale, et 11,4% des SEEG aboutissant à un diagnostic. Lorsque l'on reprend à postériori, et c'est bien en ce sens toute la singularité de cette étude, les 3 hypothèses principales (électro-clinique, remnographique, et isotopique), on note que 5 de ces 15 foyers (soit 33%) n'étaient pas suspectés du moins en 1^{ère} hypothèse, dans le bilan de phase I ; appuyant les constatations déjà retrouvées par Alomar et al. énoncées dans l'introduction sur les diagnostics de foyers insulaires redressés par la SEEG [80] (*cf 4.2.2.1. Généralités*)

L'insula antérieure et les structures frontales mésiales sont intimement liées, raison pour laquelle la propagation de l'activité épileptique insulaire antérieure en mésio-

frontal, via des boucles longues, peut entraîner des symptômes hypermoteurs et des crises motrices nocturnes complexes, à l'origine d'erreurs dans le diagnostic localisateur de la zone épileptogène, et donc rappeler que l'insula doit être suspectée devant une symptomatologie ictale hypermotrice [10,112,144,145], et ce bien que les stimulations insulaires sont assez peu associées à une réponse motrice (7 à 13 %, avec dans 60% des cas soit le plus fréquemment, une réponse motrice de localisation oro-faciale) [45,93]. La réponse motrice peut d'ailleurs être ipsi- (surtout pour le haut du visage) ou contro- latérale [146]. Aucun signe clinique n'a une valeur spécifiquement latéralisatrice [80,146]. Les crises purement insulaires n'engendrent quasiment jamais de perte de conscience [126] [35,85,147–149]. Lorsque notre hypothèse électro-clinique orientait vers l'insula, celle-ci avait une spécificité et une VPN élevées (respectivement de 97% et 95%), avec toutefois une sensibilité de 53% et une VPP de 67%.

Sur nos 91 hypothèses principales (électro-cliniques) temporales, 1 était temporo-insulaire. Le diagnostic final de 6 de ces 91 hypothèses principales temporales initiales incluait l'insula, dont 4 temporo-insulaires (l'unique hypothèse initiale temporo-insulaire parmi ces 91 était effectivement temporo-insulaire au diagnostic final). La réalisation d'une SEEG avec un échantillonnage insulaire dans l'épilepsie du lobe temporal permet donc de différencier les patients avec une épilepsie temporale se propageant à l'insula de ceux avec une épilepsie insulaire se propageant aux structures temporales, comme déjà énoncé dans la littérature [125].

Dans les épilepsies insulaires, la plupart du temps l'IRM est négative [23,85], bien que l'incidence de l'épilepsie insulaire à IRM normale soit inconnue. Lorsque notre hypothèse remnographique orientait vers l'insula, celle-ci avait une sensibilité (40%) et une VPP (60%) médiocres, tandis que la spécificité était excellente (97%) tout comme la VPN (93%).

Dans l'épilepsie insulaire tout comme dans les autres types d'épilepsie, la valeur ajoutée de la TEP reste assez peu claire du fait de sa spécificité spatiale assez faible [150]. De plus, elle montre fréquemment un hypométabolisme insulaire dans l'épilepsie du lobe temporal sans corrélation avec le résultat chirurgical de la lobectomie temporale antérieure [151], et ne détecte pas toujours l'épilepsie insulo-operculaire [85]. Sa sensibilité (17%) et sa spécificité (53%) sont faibles [152]. Dans notre étude, lorsque l'hypothèse principale de TEP orientait vers l'insula, la sensibilité (13%) et la

VPP (22%) était très faibles, tandis que sa spécificité (95%) et VPN (90%) était très élevées. Nos résultats sur sa spécificité diffèrent assez nettement de ceux de la littérature [82].

2.2.2 De thermocoagulations

Concernant leur application dans l'insula, elles sont d'une utilité précieuse étant donné la difficulté d'accès chirurgical ouvert et la morbidité associée. Le cortex insulaire est particulièrement adapté aux thermolésions guidées par SEEG : d'une part, son épaisseur est comparable à celle de la lésion engendrée par RF-TC ; d'autre part, les zones épileptogènes insulaires sont généralement limitées à 1 ou 2 gyrus (ou gyri), et les RF-TC via une électrode oblique implantée dans le grand axe d'un gyrus conduiront à une destruction (quasi-) complète du gyrus [7] [23]. Passos et al. estiment que le taux de patients libres de crise après thermocoagulations insulaires est de 53%. Sur nos 12/15 (soit 80%) patients thermocoagulés, celles-ci ont été efficaces et permettaient de surseoir à la chirurgie de cortectomie seulement pour 2 patients (soit 17%). Nos résultats concernant l'efficacité des thermocoagulations semblent donc clairement inférieurs à ceux relatés par Passos et al. ; bien qu'il ne faille pas omettre que, dans 5 cas (soit 42%), les thermocoagulations ont été partiellement ou temporairement efficaces (néanmoins ces 42% ne peuvent être ajoutés au 17% puisque les patients n'étaient pas libres de crises) ; de plus, nos thermocoagulations ont été inefficaces ou aggravantes dans 5 cas (soit 42%). Les facteurs suivants sont prédictifs d'un bon résultat des thermocoagulations sur les crises : MCD, zone épileptogène bien localisée, faible volume thermolésé, faible nombre de thermocoagulations, faible rapport volume / nombre [153]. Mullatti et al. estiment que la meilleure balance bénéfice / risque (et donc le meilleur compromis efficacité / sécurité) est obtenu avec un volume thermolésé de 2 cm³ [153] [154].

Pour les RF-TC monopolaires, le volume thermolésé doit être d'environ 5 cm³, et le diamètre de la lésion thermolésée doit lui être compris entre 4,4 et 4,8 mm [137]. La RF-TC *monopolaire* autorise plus de liberté dans les zones à thermoléséer que la RF-TC *bipolaire*, puisqu'elle peut être réalisée sur des contacts contigus ou non [137].

Les RF-TC, qu'elles soient *mono-* ou *bi-* polaires, créent un œdème initial autour des zones thermolésées aboutissant à une désorganisation du réseau épileptogène ;

néanmoins cet œdème est voué à se résorber avec le temps, ceci explique vraisemblablement les effets initiaux encourageants puis les fréquentes rechutes [137].

Minkin et al. n'ont pas retrouvé de corrélation statistiquement significative entre les résultats des thermocoagulations et les résultats des cortectomies [137].

2.2.3 Chirurgicaux

Sur ces 15 patients avec un diagnostic d'épilepsie primitivement insulaire, 8 (soit 53%) ont été opérés, et pour 7 (soit 47%) il a été décidé d'une abstention chirurgicale. Pour ces 7 patients pour lesquels une cortectomie insulaire n'a pas été retenue, pour 2 la raison est que les thermocoagulations ont été efficaces ; pour les 5 autres, une modalité alternative de destruction focale du foyer épileptogène pourrait être envisagée (radiochirurgie GammaKnife, LITT).

Les données de la littérature évoquent, concernant les résections insulaires, un résultat chirurgical Engel I pour 60 à 90% des cas [82,85,90,155–158] [44,112]. Bouthillier et al. tiennent à souligner que si la résection de la zone épileptogène est complète, le résultat chirurgical est tout aussi bon que la chirurgie soit insulaire ou dans une autre région [159]. Avec, pour nos 9 cortectomies insulaires, 4 classées Engel I et II, 3 classées Engel III et 2 classées Engel IV, nos résultats chirurgicaux peuvent être considérés légèrement moins satisfaisants que ceux retrouvés dans la littérature. Néanmoins, cette tendance devra être confirmée ou non sur un plus grand échantillon de patients. Guénot et Isnard estiment les complications post-opératoires entre 30 et 60%, restant transitoires pour 75% d'entre elles [147].

La cortectomie reste le gold standard dans l'épilepsie insulaire pharmacorésistante [107].

L'examen anatomopathologique retrouvait 5 soit 62,5% de MCD, globalement concordant avec les résultats de la littérature où la prévalence de cette anatomopathologie dans l'épilepsie insulaire est de plus de 68,5%, représentant la lésion la plus communément retrouvée dans l'épilepsie insulaire [82,153].

3 Discussion de la méthode

Notre série est, à notre connaissance et après une large revue de littérature sur le sujet, la plus grande série en termes de **nombre d'électrodes de SEEG implantées dans l'insula (316)**. Également, dans la littérature, aucune série n'évalue spécifiquement **l'utilité de l'échantillonnage insulaire à postériori**.

Elle est exhaustive puisque le CHU de Lille est le centre de référence du Nord-Pas-de-Calais pour cette procédure. Notre étude comporte un biais de sélection lié au caractère monocentrique. Ce biais de sélection est légèrement réduit par le recrutement parfois interrégional (notamment Normandie, Martinique, etc ; bien que celui-ci tend à diminuer avec le développement de la SEEG dans davantage de centres), et par le caractère consécutif et exhaustif de l'inclusion.

Il existe également un biais d'information lié au caractère rétrospectif de l'étude. L'étude et son recueil ont été faits de manière rétrospective, bien que chaque information récupérée ait été recueillie prospectivement, à travers les diverses consultations des patients au cours de leur suivi avec un neurologue ou neurochirurgien sénior.

Sur les 161 patients analysés, 143 ont pu être inclus dans l'analyse principale, le biais de sélection par attrition est donc minime, cette analyse peut ainsi être considérée comme représentative de l'échantillon.

Concernant l'analyse du risque associé aux électrodes insulaires, il nous a paru judicieux dans un 1^{er} temps d'évaluer celui-ci à l'échelle de l'*électrode*, en évaluant le risque par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney (Mann-Whitney U) adapté aux données clustérisées. Néanmoins, ce test a été adapté pour tester l'indépendance entre 2 variables qualitatives alors qu'il est censé tester l'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative. De plus, d'un point de vue clinique, il perd quelque peu du sens puisqu'on n'implante jamais une seule électrode chez un patient donné. C'est pour ces deux raisons que nous y avons ajouté des tests non paramétriques d'indépendance de Fisher, à la fois plus cohérents sur le plan statistique, plus robustes, et plus proches des situations cliniques rencontrées puisqu'évaluant à l'échelle du *patient*. Avec ces 2 méthodes statistiques, aucune différence significative n'était montrée en termes d'EI globaux ou liés à une électrode, que ce doit donc à l'échelle de l'*électrode* comme de l'*individu*.

Dans l'analyse de l'utilité de l'échantillonnage à postériori, 3 catégories étaient possibles : peu utile, utile, indispensable. Pour être qualifié d'indispensable, il fallait soit que le diagnostic final après SEEG conclue à une origine insulaire de l'épilepsie, soit que la suspicion diagnostique initiale principale (hypothèses principales) soit insulaire (donc évidemment les cortectomies intéressant l'insula rendaient indispensable l'échantillonnage insulaire stéréo-électro-encéphalographique préalable). Il faut ici signaler que, lorsque le diagnostic final concluait en une origine multifocale ou bilatérale dont une des origines était insulaire, l'échantillonnage était qualifié d'« utile » et non d'« indispensable » étant donné qu'il ne modifie pas la prise en charge ultérieure (bien qu'il renforce la décision d'abstention chirurgicale, il est donc utile) (3 cas), et ce même si une l'hypothèse principale orientait vers l'insula (dans 2 des 3 cas).

À ce propos, il convient de signaler, concernant l'hypothèse principale isotopique, 2 situations atypiques :

- pour 1 patient dont une origine temporo-insulaire constituait l'hypothèse principale de la TEP, l'échantillonnage insulaire a finalement été jugé « utile » et non « indispensable » (car diagnostic final en faveur d'une origine bitemporale) ;
- pour 1 patiente ayant eu 2 SEEG, la TEP suspectait un hypométabolisme frontal et insulaire, néanmoins la patiente n'a même pas eu d'exploration insulaire, donc cette suspicion diagnostique initiale a été revue et il a été décidé de la modifier pour uniquement une suspicion frontale.

Tout comme dans les hypothèses principales, dans la justification de l'échantillonnage insulaire et notamment concernant pour les catégories « signes cliniques insulaires » et « anomalie imagerie (IRM et/ou TEP), certains patients pouvaient être à la fois classés dans la première catégorie ou la deuxième, à chaque fois nous avons tenté de l'attribuer à la catégorie prépondérante entre les 2, néanmoins lorsqu'il était impossible de trancher nous avons préféré l'attribuer aux 2 catégories plutôt que d'omettre l'une des 2 sur une appréciation subjective.

Concernant les thermocoagulations, il est possible que notre efficacité partielle soit légèrement surévaluée en comparaison au critère de plus de 50% de réduction de la

fréquence des crises, puisqu'uniquement une amélioration de la fréquence était suffisante pour la considérer partiellement efficace.

Le score d'efficacité thérapeutique globale rend probablement plus compte de l'apport thérapeutique apportée à l'ensemble de l'échantillon que le score d'efficacité chirurgicale des cortectomies, puisque ce dernier est restreint aux patients candidats chirurgicaux et omet les patients récusés de la cortectomie.

Les données relatives aux 15 épilepsies insulaires diagnostiquées et aux 9 chirurgies insulaires effectuées mériteraient d'être analysées sur un plus grand échantillon de patients.

Également, concernant l'efficacité des cortectomies insulaires à 1 an, 4 données sur 9 sont manquantes, soit 44% ce qui représente une proportion trop importante à l'origine de biais de sélection et d'estimation à l'origine d'une perte de puissance statistique puisque réduisant la taille effective de l'échantillon.

4 Perspectives / significativité clinique

Cette étude montre que, même à l'issue d'un bilan de phase I bien conduit, le diagnostic topographique final n'est pas toujours concordant avec l'hypothèse principale initiale regroupant pourtant un faisceau d'arguments électro-cliniques, remnographiques et d'imagerie de médecine nucléaire. Elle renforce l'idée selon laquelle, devant toute suspicion de foyer épileptogène insulaire, l'exploration insulaire est de règle, d'autant plus que l'échantillonnage insulaire ne semble pas plus à risque que celui d'une autre région cérébrale. Par extension, et renforcée par les 6 foyers insulaires récupérés parmi les 91 hypothèses temporales et le 5 foyers insulaires récupérés sur les 15 foyers insulaires totaux (dont 4/5 étaient initialement suspectés temporaux), la question d'implanter à titre systématique l'insula dans l'épilepsie temporale se pose.

Nous avons donc effectué des analyses de risque en cluster en comparant électrode insulaire / électrode non insulaire, néanmoins concernant le risque associé à l'implantation d'une électrode insulaire nous n'avons pas différencié celles transoperculaires implantées de manière orthogonale de celles parasagittales

implantées de manière oblique. Il pourrait donc être intéressant de compléter cette étude par une nouvelle analyse de risque en cluster électrode non insulaire / électrode insulaire orthogonale, électrode non insulaire / électrode insulaire parasagittale, et électrode insulaire orthogonale / électrode insulaire parasagittale puisque les données des études précédentes restent contradictoires [7,87]).

Une autre analyse qui serait intéressante dans la lignée de cette étude serait de s'intéresser à la régression des thérapeutiques anticomitiales.

Conclusion

L'échantillonnage insulaire, paraît de prime abord périlleux par ses contraintes vasculaires, néanmoins cette étude renforce l'idée selon laquelle placer une électrode dans l'insula ne semble pas forcément plus à risque qu'ailleurs, ce qui avait déjà été évoqué dans de précédentes études.

De plus, l'enregistrement insulaire au cours de la SEEG semble essentiel dans de nombreux cas pour éviter des échecs de chirurgies de cortectomie ultérieures. La chirurgie insulaire, à risque du fait de ses nombreuses contraintes vasculaires et de la haute fonctionnalité de ce parenchyme, reste réalisable et largement indiquée puisqu'avec des résultats significatifs sur le contrôle des crises, et peut être aidée par une phase d'éveil peropératoire ou certaines technologies comme l'IRM peropératoire. D'autres modalités thérapeutiques curatives très précises sur le plan structurel sont envisageables, notamment les thermocoagulations, la radiochirurgie GammaKnife et la LITT.

Liste des tables

Tableau 1. Données recueillies pour l'étude	42
Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus.....	50
Tableau 3. Effets indésirables liés à la procédure	59
Tableau 4. Foyer frontal : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale	65
Tableau 5. Foyer frontal : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s).....	65
Tableau 6. Foyer temporal : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale.....	67
Tableau 7. Foyer temporal : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s)	67
Tableau 8. Foyer postérieur : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale.....	69
Tableau 9. Foyer postérieur : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s)	69
Tableau 10. Foyer insulaire : performances diagnostiques selon la nature de l'hypothèse principale.....	75
Tableau 11. Foyer insulaire : performances diagnostiques selon le nombre d'hypothèse(s) principale(s) concordante(s)	75

Liste des figures

Figure 1. Fente synaptique et gradient électro-chimique	11
Figure 2. Anatomie operculo-insulaire, selon Tanriover et al. (J Neurosurg. Volume 100 May 2004) [20]	13
Figures 3. Vascularisation artérielle (selon Tanriover et al., J Neurosurg. Volume 100 May 2004) [20]	17
Figures 4. Drainage veineux (selon Tanriover et al., J Neurosurg. Volume 100 May 2004) [20]	19
Figure 5. Cartographie insulaire selon Penfield, en 1955 [34]	22
Figure 6. Reconstruction IRM-DTI tractographie 3D (selon Nachtergaele, J Neurosurgery, Volume 132, February 2020) [52].....	24
Figure 7. Échantillonnage insulaire selon Ryvlin et al., trajectoires obliques (5) et orthogonales (8) [7]	31
Figure 8. SEEG robot-assistée, CHU de Lille	33
Figure 9. Cortectomie insulo-operculaire gauche	36
Figure 10. Flow-chart de l'étude.....	49
Figure 11. Chirurgies préalables : types	51
Figure 12. Hypothèses principales électro-cliniques.....	52
Figure 13. Hypothèses principales remnographiques.....	53
Figure 14. Hypothèses principales isotopiques.....	54
Figure 15. Échantillonnage insulaire : justification	56
Figure 16. Nombre de crises post-SEEG.....	56
Figure 17. Décision à l'issue de l'enregistrement SEEG.....	57
Figure 18. Abstentions chirurgicales : justifications	58
Figure 19. Diagnostic final de l'ensemble de la population enregistrée	62
Figure 20. Diagnostic final des patients enregistrés dans l'insula.....	63
Figure 21. Foyer frontal : accord observé	64
Figure 22. Foyer frontal : coefficient Kappa de Cohen.....	64
Figure 23. Foyer temporal : accord observé	66
Figure 24. Foyer temporal : coefficient Kappa de Cohen.....	66
Figure 25. Foyer postérieur : accord observé	68
Figure 26. Foyer postérieur : coefficient Kappa de Cohen.....	68
Figure 27. Diagnostics finaux selon les hypothèses diagnostiques initiales	70
Figure 28. Électrodes insulaires : données intercritiques.....	71

Figure 29. Électrodes insulaires : données critiques.....	72
Figure 30. Utilité de l'échantillonnage insulaire, à postériori	73
Figure 31. Foyer insulaire : accord observé.....	74
Figure 32. Foyer insulaire : coefficient Kappa de Cohen	74
Figure 33. Chirurgies : lobes	76
Figure 34. Résultats des cortectomies, à 1 an.....	78
Figure 35. Résultats des cortectomies, au dernier suivi	79
Figure 36. Score d'efficacité thérapeutique globale, au dernier suivi.....	80

Références

- [1] WHO Improving the lives of people with epilepsy: a technical brief n.d.
- [2] Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024;23:344–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3).
- [3] Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63:1443–74. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>.
- [4] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
- [5] Łukawski K, Czuczwar SJ. Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17:1075–90. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1959912>.
- [6] Harary M, Cosgrove GR. Jean Talairach: a cerebral cartographer. *Neurosurg Focus* 2019;47:E12. <https://doi.org/10.3171/2019.6.FOCUS19320>.
- [7] Ryvlin P, Picard F. Invasive Investigation of Insular Cortex Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:328–32. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000395>.
- [8] Rheims S, Ryvlin P, Scherer C, Minotti L, Hoffmann D, Guenot M, et al. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia* 2008;49:2030–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01675.x>.
- [9] Nobili L, Cossu M, Mai R, Tassi L, Cardinale F, Castana L, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. *Neurology* 2004;62:482–5. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000106945.68292.DC>.
- [10] Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal Hypermotor Seizures, Suggesting Frontal Lobe Epilepsy, Can Originate in the Insula. *Epilepsia* 2006;47:755–65. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00510.x>.
- [11] Montavont A, Kahane P, Catenoux H, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, Guénot M, et al. Hypermotor seizures in lateral and mesial parietal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:408–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.030>.
- [12] Bahşi İ, Adanir SS, Karatepe Ş. Johann Christian Reil (1759–1813) who first described the insula. *Childs Nerv Syst* 2022;38:1237–9. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04686-4>.
- [13] Rachidi I, Minotti L, Martin G, Hoffmann D, Bastin J, David O, et al. The Insula: A Stimulating Island of the Brain. *Brain Sci* 2021;11:1533. <https://doi.org/10.3390/brainsci11111533>.
- [14] Shura RD, Hurley RA, Taber KH. Insular Cortex: Structural and Functional Neuroanatomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014;26:iv–282. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.260401>.
- [15] Nieuwenhuys R. The insular cortex. *Prog. Brain Res.*, vol. 195, Elsevier; 2012, p. 123–63. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>.
- [16] Kalani MYS, Kalani MA, Gwinn R, Keogh B, Tse VCK. Embryological development of the human insula and its implications for the spread and resection of insular gliomas. *Neurosurg Focus* 2009;27:E2. <https://doi.org/10.3171/2009.5.FOCUS0997>.
- [17] Raghu ALB, Parker T, Van Wyk A, Green AL. Insula stroke: the weird and the worrisome. *Postgrad Med J* 2019;95:497–504. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136732>.
- [18] Kong L, Li H, Shu Y, Liu X, Li P, Li K, et al. Aberrant Resting-State Functional Brain Connectivity of Insular Subregions in Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurosci* 2022;15:765775. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.765775>.
- [19] Cauda F, D’Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage* 2011;55:8–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.049>.

- [20] Tanriover N, Rhoton AL, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J Neurosurg* 2004;100:891–922. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.5.0891>.
- [21] Reardon S. Giant neuron encircles entire brain of a mouse n.d.
- [22] Torgerson CM, Irimia A, Goh SYM, Van Horn JD. The DTI connectivity of the human claustrum. *Hum Brain Mapp* 2015;36:827–38. <https://doi.org/10.1002/hbm.22667>.
- [23] Feys O, Goldman S, Lolli V, Depondt C, Legros B, Gaspard N, et al. Diagnostic and therapeutic approaches in refractory insular epilepsy. *Epilepsia* 2023;64:1409–23. <https://doi.org/10.1111/epi.17571>.
- [24] Afif A, Becq G, Mertens P. Definition of a Stereotactic 3-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Template of the Human Insula. *Oper Neurosurg* 2013;72:ons-35. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31826cdc57>.
- [25] Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Exploring the neurosurgical anatomy of the human insula: a combined and comparative anatomic-radiologic study. *Surg Radiol Anat* 2011;33:319–28. <https://doi.org/10.1007/s00276-010-0699-0>.
- [26] Wai MSM, Shi C, Kwong WH, Zhang L, Lam WP, Yew DT. Development of the human insular cortex: differentiation, proliferation, cell death, and appearance of 5HT-2A receptors. *Histochem Cell Biol* 2008;130:1199–204. <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0497-5>.
- [27] Butti C, Santos M, Uppal N, Hof PR. Von Economo neurons: Clinical and evolutionary perspectives. *Cortex* 2013;49:312–26. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.10.004>.
- [28] Santillo AF, Nilsson C, Englund E. von Economo neurones are selectively targeted in frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39:572–9. <https://doi.org/10.1111/nan.12021>.
- [29] Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR. A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:5268–73. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.5268>.
- [30] Gibo H, Lenkey C. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 1981;54.
- [31] Türe U, Yaşargil MG, Al-Mefty O, Yaşargil DCH. Arteries of the insula. *J Neurosurg* 2000;92:676–87. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.4.0676>.
- [32] Ibañez A, Gleichgerrcht E, Manes F. Clinical effects of insular damage in humans. *Brain Struct Funct* 2010;214:397–410. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0256-y>.
- [33] Rhoton AL. THE CEREBRUM. *Neurosurgery* 2007;61. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255490.88321.CE>.
- [34] Penfield W, Faulk ME. THE INSULA: FURTHER OBSERVATIONS ON ITS FUNCTION. *Brain* 1955;78:445–70. <https://doi.org/10.1093/brain/78.4.445>.
- [35] Isnard J, Hagiwara K, Montavont A, Catenoix H, Mazzola L, Ostrowsky-Coste K, et al. Semiology of insular lobe seizures. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175:144–9. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.12.002>.
- [36] Williamson JW, McColl R, Mathews D, Ginsburg M, Mitchell JH. Activation of the insular cortex is affected by the intensity of exercise. *J Appl Physiol* 1999;87:1213–9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.3.1213>.
- [37] Augustine R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 1996.
- [38] Wang X, Gu X, Fan J, Wang S, Zhao F, Hof PR, et al. Recovery of empathetic function following resection of insular gliomas. *J Neurooncol* 2014;117:269–77. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1380-y>.
- [39] Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727–1727. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.9.1727>.
- [40] Lanz M, Oehl B, Brandt A, Schulze-Bonhage A. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 2011;20:167–72. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.11.017>.
- [41] Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7:1021–31. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70202-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70202-3).
- [42] Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70214-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70214-X).
- [43] Afif A, Chabardes S, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Safety and usefulness of insular depth electrodes implanted via an oblique approach in patients with epilepsy. *Oper Neurosurg* 2008;62:ONS471–80. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000326037.62337.80>.

- [44] Solanki C, Williams J, Andrews C, Fayed I, Wu C. Insula in epilepsy – “untying the gordian knot”: A systematic review. *Seizure Eur J Epilepsy* 2023;106:148–61. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.02.019>.
- [45] Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex: A study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 2010;51:2305–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x>.
- [46] Ahmed R, Otsubo H, Snead C, Donner E, Widjaja E, Ochi A, et al. Diagnostic evaluation and surgical management of pediatric insular epilepsy utilizing magnetoencephalography and invasive EEG monitoring. *Epilepsy Res* 2018;140:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.12.011>.
- [47] Wynford-Thomas R, Powell R. Navigating the Island of Reil: how to understand the insular cortex. *Pract Neurol* 2017;17:122–6. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001493>.
- [48] Mazzola L, Isnard J, Peyron R, Guénou M, Mauguière F. Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 2009;146:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.014>.
- [49] Almashaikhi T, Rheims S, Jung J, Ostrowsky-Coste K, Montavont A, De Bellescize J, et al. Functional connectivity of insular efferences. *Hum Brain Mapp* 2014;35:5279–94. <https://doi.org/10.1002/hbm.22549>.
- [50] Almashaikhi T, Rheims S, Ostrowsky-Coste K, Montavont A, Jung J, De Bellescize J, et al. Intra-insular functional connectivity in human. *Hum Brain Mapp* 2014;35:2779–88. <https://doi.org/10.1002/hbm.22366>.
- [51] Blauwblomme T, David O, Minotti L, Job A, Chassagnon S, Hoffman D, et al. Prognostic value of insular lobe involvement in temporal lobe epilepsy: A stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia* 2013;54:1658–67. <https://doi.org/10.1111/epi.12260>.
- [52] Nachtergaele P, Radwan A, Swinnen S, Decramer T, Uytterhoeven M, Sunaert S, et al. The temporoinsular projection system: an anatomical study. *J Neurosurg* 2020;132:615–23. <https://doi.org/10.3171/2018.11.JNS18679>.
- [53] Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, Boucher O, Houde J-C, Descoteaux M, et al. Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep* 2018;8:8596. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26995-0>.
- [54] Jakab A, Molnár PP, Bogner P, Béres M, Berényi EL. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insula. *Brain Topogr* 2012;25:264–71. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0205-y>.
- [55] Ding H, Zhou J, Guan Y, Zhai F, Wang M, Wang J, et al. Bipolar electro-coagulation with cortextomy in the treatment of insular and insulo-opercular epilepsy explored by stereoelectro-encephalography. *Epilepsy Res* 2018;145:18–26. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.05.007>.
- [56] Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2731–45. <https://doi.org/10.1002/hbm.20705>.
- [57] Nomi JS, Farrant K, Damaraju E, Rachakonda S, Calhoun VD, Uddin LQ. Dynamic functional network connectivity reveals unique and overlapping profiles of insula subdivisions. *Hum Brain Mapp* 2016;37:1770–87. <https://doi.org/10.1002/hbm.23135>.
- [58] Cerliani L, Thomas RM, Jbabdi S, Siero JCW, Nanetti L, Crippa A, et al. Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex. *Hum Brain Mapp* 2012;33:2005–34. <https://doi.org/10.1002/hbm.21338>.
- [59] Cloutman LL, Binney RJ, Drakesmith M, Parker GJM, Lambon Ralph MA. The variation of function across the human insula mirrors its patterns of structural connectivity: Evidence from in vivo probabilistic tractography. *NeuroImage* 2012;59:3514–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.016>.
- [60] Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, et al. The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct Funct* 2010;214:495–517. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0254-0>.
- [61] Chouchou F, Mauguière F, Vallayer O, Catenoix H, Isnard J, Montavont A, et al. How the insula speaks to the heart: Cardiac responses to insular stimulation in humans. *Hum Brain Mapp* 2019;40:2611–22. <https://doi.org/10.1002/hbm.24548>.
- [62] Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103:13848–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>.
- [63] Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 2010;214:519–34. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0255-z>.

- [64] Kelly C, Toro R, Di Martino A, Cox CL, Bellec P, Castellanos FX, et al. A convergent functional architecture of the insula emerges across imaging modalities. *NeuroImage* 2012;61:1129–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.021>.
- [65] (Bud) Craig AD. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:59–70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>.
- [66] Craig AD (Bud). The sentient self. *Brain Struct Funct* 2010;214:563–77. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0248-y>.
- [67] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010;214:655–67. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>.
- [68] Nanetti L, Cerliani L, Gazzola V, Renken R, Keysers C. Group analyses of connectivity-based cortical parcellation using repeated k-means clustering. *NeuroImage* 2009;47:1666–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.014>.
- [69] Guldin WO, Markowitsch HJ. Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the cat. *J Comp Neurol* 1984;229:393–418. <https://doi.org/10.1002/cne.902290309>.
- [70] Clascá F, Llamas A, Reinoso-Suárez F. Insular cortex and neighboring fields in the cat: A redefinition based on cortical microarchitecture and connections with the thalamus. *J Comp Neurol* 1997;384:456–82. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19970804\)384:3<456::AID-CNE10>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19970804)384:3<456::AID-CNE10>3.0.CO;2-H).
- [71] Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, Barkhof F, Scheltens Ph, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex* 2008;18:1856–64. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>.
- [72] Stevens MC, Kiehl KA, Pearson GD, Calhoun VD. Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. *Behav Brain Res* 2007;181:12–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.03.023>.
- [73] Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NUF, Church JA, Miezin FM, Barch DM, et al. The maturing architecture of the brain’s default network. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:4028–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800376105>.
- [74] Bolin K, Lundgren A, Berggren F, Källén K. Epilepsy in Sweden: health care costs and loss of productivity—a register-based approach. *Eur J Health Econ* 2012;13:819–26. <https://doi.org/10.1007/s10198-011-0361-8>.
- [75] Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the Cost of Epilepsy in Europe: A Review with Economic Modeling. *Epilepsia* 2007;48:2224–33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01251.x>.
- [76] Derambure P. Quel bilan complémentaire réaliser devant une épilepsie ? *Presse Médicale* 2011;40:265–70. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.01.002>.
- [77] Chilukuri AS, Awkwayena E, Abel TJ. Insulo-opercular stereoelectroencephalography exploration in children and young adults: Indications, techniques, and safety. *Epilepsia Open* 2022;7:729–36. <https://doi.org/10.1002/epi4.12651>.
- [78] Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* 2017;58:1131–47. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>.
- [79] Laoprasert P, Ojemann JG, Handler MH. Insular epilepsy surgery. *Epilepsia* 2017;58:35–45. <https://doi.org/10.1111/epi.13682>.
- [80] Alomar S, Mullin JP, Smithason S, Gonzalez-Martinez J. Indications, technique, and safety profile of insular stereoelectroencephalography electrode implantation in medically intractable epilepsy. *J Neurosurg* 2018;128:1147–57. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS161070>.
- [81] Mohamed IS, Gibbs SA, Robert M, Bouthillier A, Leroux J, Khoa Nguyen D. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:1950–9. <https://doi.org/10.1111/epi.12376>.
- [82] Gras-Combe G, Minotti L, Hoffmann D, Krainik A, Kahane P, Chabardes S. Surgery for Nontumoral Insular Epilepsy Explored by Stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;79:578–88. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001257>.
- [83] Machetanz K, Grimm F, Wuttke TV, Kegele J, Lerche H, Tatagiba M, et al. Frame-based and robot-assisted insular stereo-electroencephalography via an anterior or posterior oblique approach. *J Neurosurg* 2021;135:1477–86. <https://doi.org/10.3171/2020.10.JNS201843>.
- [84] Salado AL, Koessler L, De Mijolla G, Schmitt E, Vignal J-P, Civit T, et al. sEEG is a Safe Procedure for a Comprehensive Anatomic Exploration of the Insula: A Retrospective Study of 108 Procedures Representing 254 Transopercular Insular Electrodes. *Oper Neurosurg* 2018;14:1–8. <https://doi.org/10.1093/ons/oxp106>.

- [85] Jobst BC, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, Kahane P, Lacuey N, Lahtoo SD, et al. The Insula and Its Epilepsies. *Epilepsy Curr* 2019;19:11–21. <https://doi.org/10.1177/1535759718822847>.
- [86] Chassoux F, Navarro V, Catenoix H, Valton L, Vignal J-P. Planning and management of SEEG. *Neurophysiol Clin* 2018;48:25–37. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.007>.
- [87] Tomycz LD, Hale AT, Haider AS, Clarke DF, Lee MR. Invasive Insular Sampling in Pediatric Epilepsy: A Single-Institution Experience. *Oper Neurosurg* 2018;15:310–7. <https://doi.org/10.1093/ons/oxp253>.
- [88] Gil Robles S, Gelisse P, El Fertit H, Tancu C, Duffau H, Crespel A, et al. Parasagittal Transinsular Electrodes for Stereo-EEG in Temporal and Insular Lobe Epilepsies. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:368–78. <https://doi.org/10.1159/000249818>.
- [89] Almeida AND, Quesney F, Andermann F. Efficacy of and morbidity associated with stereoelectroencephalography using computerized tomography– or magnetic resonance imaging–guided electrode implantation. *J Neurosurg* 2006;104.
- [90] Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, Lebas A, Fohlen M, Bulteau C, et al. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: An SEEG study. *Seizure* 2014;23:300–8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.01.008>.
- [91] Gonzalez-Martinez J, Mullin J, Vadera S, Bulacio J, Hughes G, Jones S, et al. Stereotactic placement of depth electrodes in medically intractable epilepsy: Technical note. *J Neurosurg* 2014;120:639–44. <https://doi.org/10.3171/2013.11.JNS13635>.
- [92] Schramm J, van Oosterwyck B, Eiger CE. Depth Electrode Implantation in the Length Axis of the Hippocampus for the Presurgical Evaluation of Medial Temporal Lobe Epilepsy: A Computed Tomography-based Stereotactic Insertion Technique and Its Accuracy. *N Eurosurgery* 1998;43.
- [93] Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux J, Carmant L, Saint-Hilaire J, et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:510–20. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01758.x>.
- [94] Mazzola L, Mauguière F, Isnard J. Electrical Stimulations of the Human Insula: Their Contribution to the Ictal Semiology of Insular Seizures. *J Clin Neurophysiol* 2017;34:307–14. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000382>.
- [95] Bottan JS, Rubino PA, Lau JC, MacDougall KW, Parrent AG, Burneo JG, et al. Robot-Assisted Insular Depth Electrode Implantation Through Oblique Trajectories: 3-Dimensional Anatomical Nuances, Technique, Accuracy, and Safety. *Oper Neurosurg* 2020;18:278–83. <https://doi.org/10.1093/ons/oxz154>.
- [96] Devaux B, Chassoux F, Landré E, Turak B, Varlet P, Miquel C, et al. Chirurgie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes de l'adulte. *Prat Neurol - FMC* 2014;5:255–68. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2014.10.005>.
- [97] Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989;70:231–9. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.2.0231>.
- [98] Dunoyer C, Ragheb J, Resnick T, Alvarez L, Jayakar P, Altman N, et al. The Use of Stereotactic Radiosurgery to Treat Intractable Childhood Partial Epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:292–300. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.06501.x>.
- [99] Irislimane M, Mathieu D, Bouthillier A, Deacon C, Nguyen DK. Gamma Knife Surgery for Refractory Insular Cortex Epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;91:170–6. <https://doi.org/10.1159/000343205>.
- [100] Langfitt JT, Quigg M, Yan G, Yu W, Ward MM, Barbaro NM, et al. Direct and indirect costs associated with stereotactic radiosurgery or open surgery for medial temporal lobe epilepsy: Results from the ROSE trial. *Epilepsia* 2019;60:1453–61. <https://doi.org/10.1111/epi.16072>.
- [101] Bodaghabadi M, Bitaraf MA, Aran S, Alikhani M, Ashrafian H, Zahiri A, et al. Corpus callosotomy with gamma knife radiosurgery for a case of intractable generalised epilepsy. *Epileptic Disord* 2011;13:202–8. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0436>.
- [102] Eder HG, Feichtinger M, Pieper T, Kurschel S, Schroettner O. Gamma knife radiosurgery for callosotomy in children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1012–7. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0138-z>.
- [103] Hamdi H, Boissonneau S, Hadidane S, Guenot M, Bartolomei F, Regis J. Effective posterior extension of callosotomy by gamma knife surgery. *Epileptic Disord* 2020;22:342–8. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1170>.
- [104] Gireesh ED, Lee K, Skinner H, Seo J, Chen P-C, Westerveld M, et al. Intracranial EEG and laser interstitial thermal therapy in MRI-negative insular and/or cingulate epilepsy: case series. *J Neurosurg* 2021;135:751–9. <https://doi.org/10.3171/2020.7.JNS201912>.

- [105] Remick M, McDowell MM, Gupta K, Felker J, Abel TJ. Emerging indications for stereotactic laser interstitial thermal therapy in pediatric neurosurgery. *Int J Hyperthermia* 2020;37:84–93. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1769868>.
- [106] Hawasli AH, Bagade S, Shimony JS, Miller-Thomas M, Leuthardt EC. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Laser Interstitial Thermal Therapy for Intracranial Lesions. *Neurosurgery* 2013;73:1007–17. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000144>.
- [107] Passos GAR, Silvado CES, Borba LAB. Drug resistant epilepsy of the insular lobe: A review and update article. *Surg Neurol Int* 2022;13:197. https://doi.org/10.25259/SNI_58_2022.
- [108] Hale AT, Sen S, Haider AS, Perkins FF, Clarke DF, Lee MR, et al. Open Resection versus Laser Interstitial Thermal Therapy for the Treatment of Pediatric Insular Epilepsy. *Neurosurgery* 2019;85:E730–6. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz094>.
- [109] Perry MS, Donahue DJ, Malik SI, Keator CG, Hernandez A, Reddy RK, et al. Magnetic resonance imaging-guided laser interstitial thermal therapy as treatment for intractable insular epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20:575–82. <https://doi.org/10.3171/2017.6.PEDS17158>.
- [110] Lescrauwaet E, Vonck K, Sprengers M, Raedt R, Klooster D, Carrette E, et al. Recent Advances in the Use of Focused Ultrasound as a Treatment for Epilepsy. *Front Neurosci* 2022;16:886584. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.886584>.
- [111] Lee C, Chou C, Hsiao F, Chen Y, Lin C, Chen C, et al. Pilot study of focused ultrasound for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2022;63:162–75. <https://doi.org/10.1111/epi.17105>.
- [112] Ryvlin P, Nguyen DK. Insular seizures and epilepsies: Ictal semiology and minimal invasive surgery. *Curr Opin Neurol* 2021;34:153–65. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000907>.
- [113] Park YS, Lee YH, Shim KW, Lee YJ, Kim HD, Lee J-S, et al. Insular epilepsy surgery under neuronavigation guidance using depth electrode. *Childs Nerv Syst* 2009;25:591–7. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0764-8>.
- [114] Ikegaya N, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Iwasaki M, Kawahara N, et al. Surgical strategy to avoid ischemic complications of the pyramidal tract in resective epilepsy surgery of the insula: technical case report. *J Neurosurg* 2018;128:1173–7. <https://doi.org/10.3171/2017.1.JNS161278>.
- [115] Gravel V, Boucher O, Citherlet D, Hébert-Seropian B, Bouthillier A, Nguyen DK. Psychological status after insulo-opercular resection in patients with epilepsy: Depression, anxiety, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2021;118:107919. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107919>.
- [116] Ikegaya N, Iwasaki M, Kaneko Y, Kaido T, Kimura Y, Yamamoto T, et al. Cognitive and developmental outcomes after pediatric insular epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr* 2020;26:543–51. <https://doi.org/10.3171/2020.5.PEDS2058>.
- [117] Citherlet D, Boucher O, Hébert-Seropian B, Roy-Côté F, Gravel V, Bouthillier A, et al. Sensory profile alterations in patients with insular epilepsy surgery: Preliminary findings. *Epilepsy Behav* 2021;115:107499. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107499>.
- [118] Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: A review of controlled studies. *Epilepsia* 2009;50:1301–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01997.x>.
- [119] Krucoff MO, Chan AY, Harward SC, Rahimpour S, Rolston JD, Muh C, et al. Rates and predictors of success and failure in repeat epilepsy surgery: A meta-analysis and systematic review. *Epilepsia* 2017;58:2133–42. <https://doi.org/10.1111/epi.13920>.
- [120] Surges R, Elger CE. Reoperation after failed resective epilepsy surgery. *Seizure* 2013;22:493–501. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.04.020>.
- [121] Vaugier L, Lagarde S, McGonigal A, Trébuchon A, Milh M, Lépine A, et al. The role of stereoelectroencephalography (SEEG) in reevaluation of epilepsy surgery failures. *Epilepsy Behav* 2018;81:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.005>.
- [122] Li J, Reiter-Campeau S, Namiranian D, Toffa DH, Bouthillier A, Dubeau F, et al. Insular Involvement in Cases of Epilepsy Surgery Failure. *Brain Sci* 2022;12:125. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020125>.
- [123] Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. Evaluation of Insular Ablation in Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1964;5:307–20. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1964.tb03338.x>.
- [124] Sindou M, Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F. Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:39–45. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0644-x>.

- [125] Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614–23. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200010\)48:4<614::AID-ANA8>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200010)48:4<614::AID-ANA8>3.0.CO;2-S).
- [126] Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical Manifestations of Insular Lobe Seizures: A Stereoelectroencephalographic Study. *Epilepsia* 2004;45:1079–90. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.68903.x>.
- [127] Datta S, Satten GA. Rank-Sum Tests for Clustered Data. *J Am Stat Assoc* 2005;100:908–15. <https://doi.org/10.1198/016214504000001583>.
- [128] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344–9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>.
- [129] Ross DA, Brunberg JA, Drury I, Henry TR. Intracerebral Depth Electrode Monitoring in Partial Epilepsy: The Morbidity and Efficacy of Placement Using Magnetic Resonance Image-guided Stereotactic Surgery. *Neurosurgery* 1996;39:327–34. <https://doi.org/10.1097/00006123-199608000-00018>.
- [130] Wyler AR, Walker G, Somes G. The morbidity of long-term seizure monitoring using subdural strip electrodes. *J Neurosurg* 1991;74:734–7. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.74.5.0734>.
- [131] RFE SPILF / SFAR - antibioprophylaxie 2024 n.d.
- [132] Spencer SS. Depth electroencephalography in selection of refractory epilepsy for surgery. *Ann Neurol* 1981;9:207–14. <https://doi.org/10.1002/ana.410090302>.
- [133] Guénot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguière F, et al. Neurophysiological Monitoring for Epilepsy Surgery: The Talairach SEEG Method. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:29–32. <https://doi.org/10.1159/000064595>.
- [134] Catenioix H, Bourdillon P, Guénot M, Isnard J. The combination of stereo-EEG and radiofrequency ablation. *Epilepsy Res* 2018;142:117–20. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2018.01.012>.
- [135] Catenioix H, Mauguière F, Montavont A, Ryvlin P, Guénot M, Isnard J. Seizures Outcome After Stereoelectroencephalography-Guided Thermocoagulations in Malformations of Cortical Development Poorly Accessible to Surgical Resection. *Neurosurgery* 2015;77:9–15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000723>.
- [136] Minkin K, Gabrovski K, Sirakov S, Penkov M, Todorov Y, Karakostov V, et al. Three-dimensional neuronavigation in SEEG-guided epilepsy surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:917–23. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03874-9>.
- [137] Minkin KT, Gabrovski KR, Milenova YT, Karazapryanov PA, Sirakov SS, Dimova PS. Monopolar stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation. *J Neurosurg* 2024;140:1129–36. <https://doi.org/10.3171/2023.7.JNS23319>.
- [138] Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, Castana L, Consales A, D’Orio P, et al. Stereo-EEG –guided radiofrequency thermocoagulations. *Epilepsia* 2017;58:66–72. <https://doi.org/10.1111/epi.13687>.
- [139] Bourdillon P, Isnard J, Catenioix H, Montavont A, Rheims S, Ryvlin P, et al. Stereo electroencephalography–guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience. *Epilepsia* 2017;58:85–93. <https://doi.org/10.1111/epi.13616>.
- [140] Cossu M, Fuschillo D, Casaceli G, Pelliccia V, Castana L, Mai R, et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases. *J Neurosurg* 2015;123:1358–67. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141968>.
- [141] Dimova P, De Palma L, Job-Chapron A, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. Radiofrequency thermocoagulation of the seizure-onset zone during stereoelectroencephalography. *Epilepsia* 2017;58:381–92. <https://doi.org/10.1111/epi.13663>.
- [142] Mirandola L, Mai RF, Francione S, Pelliccia V, Gozzo F, Sartori I, et al. Stereo- EEG : Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia* 2017;58:1962–71. <https://doi.org/10.1111/epi.13895>.
- [143] Minkin K, Gabrovski K, Penkov M, Todorov Y, Tanova R, Milenova Y, et al. Stereoelectroencephalography Using Magnetic Resonance Angiography for Avascular Trajectory Planning: Technical Report. *Neurosurgery* 2017;81:688–95. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx166>.

- [144] Proserpio P, Cossu M, Francione S, Tassi L, Mai R, Didato G, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: A stereo-EEG study: Nocturnal Insular-Opercular Seizures. *Epilepsia* 2011;52:1781–91. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03254.x>.
- [145] Hagiwara K, Jung J, Bouet R, Abdallah C, Guénot M, Garcia-Larrea L, et al. How can we explain the frontal presentation of insular lobe epilepsy? The impact of non-linear analysis of insular seizures. *Clin Neurophysiol* 2017;128:780–91. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.022>.
- [146] Peltola ME, Trébuchon A, Lagarde S, Scavarda D, Carron R, Metsähonkala L, et al. Anatomoelectroclinical features of SEEG-confirmed pure insular-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020;105:106964. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106964>.
- [147] Guénot M, Isnard J. Épilepsie et insula. *Neurochirurgie* 2008;54:374–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.010>.
- [148] Isnard J. L'épilepsie insulaire : un modèle d'épilepsie cryptique. L'expérience lyonnaise. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:746–9. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.07.013>.
- [149] Isnard J, Mauguière F. Le lobe de l'insula et les épilepsies partielles. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:17–26. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(05\)84970-7](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(05)84970-7).
- [150] Fei P, Soucy J-P, Obaid S, Boucher O, Bouthillier A, Nguyen DK. The Value of Regional Cerebral Blood Flow SPECT and FDG PET in Operculoinsular Epilepsy. *Clin Nucl Med* 2018;43:e67–73. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001949>.
- [151] Bouillieret V, Dupont S, Spelle L, Baulac M, Samson Y, Semah F. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2002;51:202–8. <https://doi.org/10.1002/ana.10087>.
- [152] Zerouali Y, Ghaziri J, Nguyen DK. Multimodal investigation of epileptic networks. *Prog. Brain Res.*, vol. 226, Elsevier; 2016, p. 1–33. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.004>.
- [153] Kerezoudis P, Singh R, Goyal A, Worrell GA, Marsh WR, Van Gompel JJ, et al. Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level meta-analysis. *J Neurosurg* 2022;136:523–35. <https://doi.org/10.3171/2021.1.JNS203104>.
- [154] Mullatti N, Landre E, Mellerio C, Oliveira AJ, Laurent A, Turak B, et al. Stereotactic thermocoagulation for insular epilepsy: Lessons from successes and failures. *Epilepsia* 2019;60:1565–79. <https://doi.org/10.1111/epi.16092>.
- [155] Von Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain* 2008;132:1048–56. <https://doi.org/10.1093/brain/awp047>.
- [156] Freri E, Matricardi S, Gozzo F, Cossu M, Granata T, Tassi L. Perisylvian, including insular, childhood epilepsy: Presurgical workup and surgical outcome. *Epilepsia* 2017;58:1360–9. <https://doi.org/10.1111/epi.13816>.
- [157] Weil AG, Le NMD, Jayakar P, Resnick T, Miller I, Fallah A, et al. Medically resistant pediatric insular-opercular/perisylvian epilepsy. Part 2: outcome following resective surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2016;18:523–35. <https://doi.org/10.3171/2016.4.PEDS15618>.
- [158] Bouthillier A, Nguyen DK. Epilepsy Surgeries Requiring an Operculoinsular Cortectomy: Operative Technique and Results. *Neurosurgery* 2017;81:602–12. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx080>.
- [159] Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, Létourneau-Guillon L, Nguyen DK. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J Neurosurg* 2020;133:950–9. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS1912>.

AUTEUR : Nom : BULTEAU **Prénom :** Hugues

Date de Soutenance : 18/10/2024

Titre de la Thèse : Épilepsie pharmacorésistante explorée par SEEG : risque et utilité des électrodes insulaires, données de connectivité et résultats chirurgicaux

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES + FST ou option : Neurochirurgie

Mots-clés : SEEG, insula, épilepsie

Résumé :

Contexte : L'épilepsie pharmacorésistante nécessite la réalisation d'un bilan non invasif de phase I, couplé dans des cas sélectionnés à la SEEG. Malgré son intérêt diagnostique évident, l'implantation d'électrodes au sein d'une région autant à risque que l'insula sur le plan fonctionnel comme vasculaire semble dangereux, bien que souvent nécessaire.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique reprenant une série de 169 SEEG assistées par robot (NeuroMate®, logiciel Renishaw, Gloucestershire, UK) au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, depuis le début de cette activité en 2008 jusqu'en fin d'année 2023. Des analyses de risques associés à l'échantillonnage insulaire, des analyses de concordance entre les hypothèses principales initiales et le diagnostic final établi à l'issue de la SEEG, ainsi que de nombreuses autres analyses uni- et multi- variées sur l'échantillon ont été réalisées.

Résultats : Dans cette cohorte, 143 patients ont pu être inclus, représentant 1643 électrodes dont 316 dans l'insula. Les analyses de risques associés à l'échantillonnage insulaire, qu'elles soient effectuées à l'échelle de l'électrode ou de l'individu, confirment l'absence de risque surajouté par rapport à l'implantation extra-insulaire. La SEEG permet dans 92,3% des cas de rendre un diagnostic localisateur permettant la décision thérapeutique ultérieure. Elle permet également dans certains cas de redresser un diagnostic localisateur initialement erroné (16 cas, 12% des diagnostics établis). L'enregistrement insulaire a été considéré a posteriori comme utile ou indispensable dans 71% des cas (48% et 23% respectivement). Dans 15 cas, un foyer principal insulaire a été diagnostiqué, et 9 chirurgies de résection insulaire ont été réalisées.

Conclusion : L'échantillonnage insulaire ne semble pas plus risqué que celui d'une autre région cérébrale. De plus, il permet l'obtention de renseignements cruciaux pour la décision thérapeutique et l'éventuelle cortectomie ultérieure. Pour de nombreuses raisons, il est indispensable dès lors qu'une des hypothèses principales oriente vers cette localisation, et à considérer (avec précautions) même lorsqu'aucune des hypothèses principales ne fait évoquer ce lobe.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Assesseeurs : Monsieur le Professeur DERAMBURE
Monsieur le Professeur William SZURHAJ
Monsieur le Docteur CHOCHOI

Directeur : Madame le Docteur Iulia PECIU-FLORIANU