



Article scientifique

Article

2019

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

---

## Pharmacologie et épilepsie : un point sur les nouveaux-nouveaux antiépileptiques

---

Sheybani, Laurent; Mercier, Noëlle; Vulliemoz, Serge

### How to cite

SHEYBANI, Laurent, MERCIER, Noëlle, VULLIEMOZ, Serge. Pharmacologie et épilepsie : un point sur les nouveaux-nouveaux antiépileptiques. In: Revue médicale suisse, 2019, vol. 15, n° 648, p. 857–861.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:124476>

# Pharmacologie et épilepsie: un point sur les nouveaux-nouveaux antiépileptiques

Dr<sup>s</sup> LAURENT SHEYBANI<sup>a</sup>, NOËLLE MERCIER<sup>b</sup> et SERGE VULLIÉMOZ<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2019; 15: 857-61

**De nouveaux traitements médicamenteux antiépileptiques arrivent régulièrement sur le marché, et permettent d'offrir une large palette thérapeutique. Les efficacités sont relativement similaires dans les indications approuvées, avec différents mécanismes à utiliser de façon synergique. Certains traitements, comme le cannabidiol, ont bénéficié d'un succès médiatique dépassant l'évidence clinique à ce jour. L'objectif du traitement est l'arrêt des crises d'épilepsie d'une part, et l'absence d'effet secondaire invalidant de l'autre. Devant une situation d'épilepsie difficile à traiter, une évaluation dans un centre spécialisé est indiquée. Le but est de confirmer le diagnostic d'épilepsie, vérifier l'adéquation du traitement (indication, pharmacocinétique, compliance) et évaluer l'indication aux traitements non pharmacologiques, comme une chirurgie de l'épilepsie.**

## Pharmacology and epilepsy: update on the new antiepileptic drugs

*New antiepileptic drugs are regularly approved for treatment and offer large therapeutic opportunities. Efficacy of these drugs is relatively similar on-label with different mechanisms to be combined for a synergic effect. Treatments such as cannabidiol have benefitted from large media coverage despite limited clinical evidence so far. The objective of antiepileptic drugs is to stop the recurrence of epileptic seizures with as few adverse events as possible. When confronted to a difficult-to-treat epilepsy, referral to a specialised centre is strongly advised. The aim is to confirm that the diagnosis is correct, that the treatment is well adapted (indication, pharmacokinetic and compliance) and to evaluate the indication for non-pharmacological treatments such as epilepsy surgery.*

## INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie neurologique fréquente, affectant 0,5 à 1% de la population générale. Le diagnostic d'épilepsie est basé sur la présence d'une crise et d'une prédisposition durable à présenter des crises récurrentes, ce qui correspond en pratique à: a) deux crises non provoquées espacées d'au moins 24 heures, ou b) une crise non provoquée avec une lésion corticale à l'imagerie ou un foyer irritatif à l'EEG, ou c) un syndrome épileptique identifié. Le diagnostic pose généralement l'indication à un traitement (sauf dans certaines situations pédiatriques avec de rares crises et un bon pronostic).

En cas de crises symptomatiques aiguës (c'est-à-dire provoquées par un trouble transitoire), un traitement temporaire est indiqué si le risque de récurrence à court terme est considéré comme élevé. Le traitement doit viser la suppression des crises sans effet secondaire invalidant. Les traitements médicamenteux antiépileptiques (antiepileptic drugs, AEDs) sont généralement classés en deux générations: «anciens» et «nouveaux» (depuis les années 1960).<sup>1,2</sup>

La multiplication du nombre d'antiépileptiques peut être déconcertante, mais offre la possibilité de personnaliser la prise en charge de chacun des patients. Dans cet article, nous présentons les nouveautés sur les traitements antiépileptiques ainsi que les limites de leur utilisation, c'est-à-dire le concept de pharmacorésistance. L'utilisation du cannabidiol dans le contrôle de l'épilepsie, très médiatisée, sera également abordée. Nous soulignerons les effets secondaires fréquents tératogènes (somatiques, cognitifs et psychiatriques) du valproate de sodium, largement répandu en épileptologie et en psychiatrie (troubles bipolaires). D'autres aspects médicamenteux seront abordés dans ce numéro, dans l'article de Novy et Seeck et celui de Mercier et Vulliémoz.

## ACTUALITÉS DANS LES TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES (tableau 1)

### Brivaracétam

Le brivaracétam est la plus récente molécule acceptée en Suisse, en 2017, en association pour le traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire. Sa liaison avec la protéine 2A des vésicules synaptiques (SV2A), qui semble être impliquée dans la neurotransmission et le recyclage des vésicules synaptiques, serait à la base de son mécanisme d'action.<sup>3</sup> Le mécanisme est similaire à celui du lévétiracétam, largement utilisé comme antiépileptique à large spectre en monothérapie en raison de son absence d'interaction médicamenteuse et de sa titration aisée. Le brivaracétam s'est montré plus puissant dans les études précliniques, mais présente un métabolisme hépatique et des interactions potentielles. Son efficacité et sa sécurité d'utilisation ont été démontrées dans une étude de phase 3: près de 40% des patients présentaient une réduction de  $\geq 50\%$  des crises (vs placebo: 24%).<sup>3</sup> Les effets secondaires les plus fréquents sont les céphalées, la somnolence, les nausées, l'asthénie. L'irritabilité est un effet indésirable fréquemment rencontré dans l'utilisation du lévétiracétam et moins fréquente avec le brivaracétam.<sup>3</sup> Une transition du lévétiracétam vers le brivaracétam est possible en un seul jour.

<sup>a</sup> Clinique de neurologie, Département des neurosciences cliniques, HUG, 1211 Genève 14, <sup>b</sup> Institution de Lavigny, 1175 Lavigny  
serge.vulliemoz@hcuge.ch

<b>TABEAU 1</b> Résumé des plus récents antiépileptiques acceptés en Suisse				
	Indication	Indication pour monothérapie	Mécanisme d'action principal	Effets secondaires
<b>Brivaracétam</b>	Spectre étroit: crises focales avec ou sans généralisation secondaire	En association	Liaison à la protéine SV2A des vésicules synaptiques	Somnolence, étourdissement, céphalées, fatigue
<b>Zonisamide</b>	Spectre large: crises focales avec ou sans généralisation secondaire; crises principalement généralisées	Oui	Bloqueur de canaux sodiques	Irritabilité, nausée, ataxie, fatigue, Stevens-Johnson, nécrolyse épidermoïde toxique
<b>Pérampanel</b>	Spectre large: crises focales avec ou sans généralisation secondaire et crises principalement généralisées	En association	Antagoniste non compétitif des récepteurs glutamatergiques AMPA	Irritabilité, fatigue, céphalées, vision trouble, ataxie
<b>Lacosamide</b>	Spectre large: crise focale	Oui	Inactivation de canaux sodiques	Fatigue, céphalée, nausée, diplopie

### Zonisamide

Le zonisamide a été approuvé en Suisse en 2014 en monothérapie pour le traitement des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire et en association dans les épilepsies généralisées. Le zonisamide est un bloqueur de canaux sodiques; il diminue les courants calciques de type T.<sup>2</sup> Sa demi-vie de 60 heures permet une prise unique par jour. Une étude prospective de phase 3 sur des patients souffrant d'épilepsie focale nouvellement diagnostiquée a démontré la non-infériorité du zonisamide en monothérapie sur la carbamazépine retard.<sup>4</sup> Les effets secondaires les plus fréquents sont l'irritabilité, les nausées, l'ataxie et une perte de poids qui peut parfois être vue comme bénéfique. Tout comme pour le topiramate, le mécanisme d'inhibition de l'anhydrase carbonique augmente le risque de lithiase rénale et l'hydratation doit être suffisante.

### Pérampanel

Le pérampanel, approuvé en Suisse depuis 2013, est un antagoniste non compétitif des récepteurs glutamatergiques AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate). Le pérampanel est indiqué en association dans les épilepsies avec crises focales avec ou sans généralisation secondaire et les crises principalement généralisées, ce qui en fait un médicament à large spectre. La molécule présente une demi-vie de 105 heures, permettant une dose unique journalière avec toutefois un pic plasmatique rapide qui motive la prise au coucher pour limiter les effets secondaires (vertiges, sédation). Son efficacité a été démontrée, avec une diminution de la fréquence des crises d'environ 25% selon la dose.<sup>5</sup> Le pérampanel en monothérapie dans l'épilepsie focale fait l'objet d'une étude actuellement en cours, et dont les premiers résultats devraient être disponibles d'ici 2020. Les effets secondaires sont la fatigue, les céphalées, une vision trouble, l'ataxie et jusqu'à 20% d'irritabilité à la dose élevée de 12 mg par jour.<sup>2</sup>

### Lacosamide

Le lacosamide a été approuvé en Suisse en 2009 comme traitement en association chez les patients présentant des crises focales. Son mécanisme d'action réside en l'inhibition de canaux sodiques.<sup>2</sup> Une étude réalisée entre 2011 et 2015 sur 635 patients et publiée en 2017 a pu montrer la non-infériorité du lacosamide en monothérapie par rapport à la carbamazépine retard (également bloqueur de canaux sodiques).<sup>6</sup> Le lacosamide présente l'avantage d'être associé à nettement

moins d'induction enzymatique, moins d'hyponatrémie (SIADH) et de complications allergiques que la carbamazépine. Il est important de rappeler à ce propos que la carbamazépine fait l'objet d'une mise en garde (précaution) par Swissmedic, qui recommande un dépistage des HLA (human leukocyte antigen) associés à un risque d'allergie cutanée sévère (syndrome de Steven-Johnson, syndrome de Lyell: HLA\*A31.01 chez les Caucasiens et HLA\*B15.02 chez les Asiatiques). Ses effets secondaires incluent la fatigue, les céphalées, les nausées et une diplopie.<sup>2</sup> Un allongement de l'intervalle PR est possible et un ECG est recommandé avant traitement pour exclure un bloc AV de 2° ou 3° degré.

### TÉRATOGENICITÉ ET ACIDE VALPROÏQUE

Le valproate de sodium, commercialisé depuis près de 60 ans, possède plusieurs mécanismes d'action, dont l'inhibition des canaux sodiques et calciques ainsi que la potentialisation de la lamotrigine.<sup>2</sup> Le valproate est indiqué dans les épilepsies avec crises focales et généralisées et est largement utilisé.<sup>2</sup>

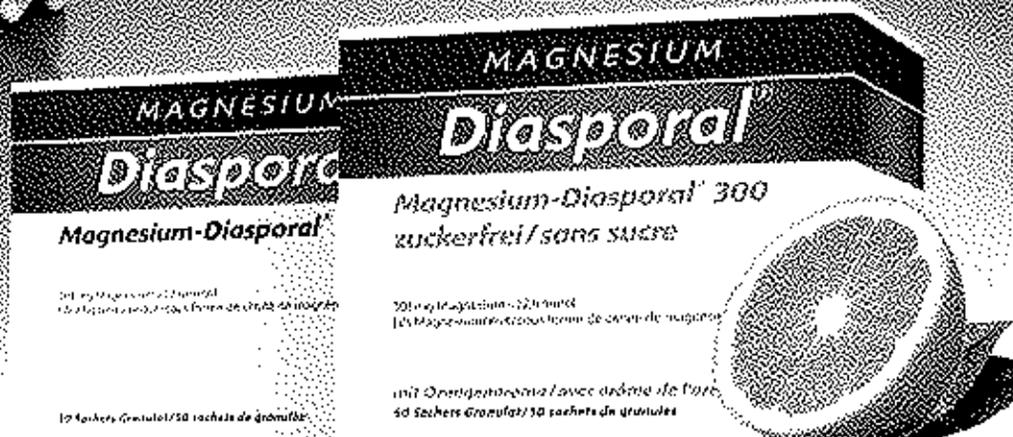
En raison de sa tératogénicité, le valproate ne doit pas être prescrit chez les femmes enceintes, ou en âge de procréer à moins qu'il n'y ait pas d'autre alternative. Dans ce cas, une information détaillée (conformément aux documents Swissmedic) et une contraception efficace sont nécessaires. Une étude australienne réalisée sur 403 grossesses a pu démontrer que la prise de valproate durant la grossesse était associée à un risque de malformation foetale de 16%, ce qui était significativement supérieur au risque d'autres antiépileptiques testés (carbamazépine, clonazépam, lamotrigine, phénytoïne) ou de l'absence d'antiépileptique.<sup>7</sup> L'effet était dose-dépendant: 30,2% de malformations foetales avec une dose de valproate  $\geq 1100$  mg/jour, versus 3,2% avec  $< 1000$  mg/jour.<sup>7</sup> Ces résultats ont été plus récemment confirmés par une large étude européenne sur 1588 grossesses sous antiépileptiques: le taux de malformations congénitales majeures était de 10 à 12% chez les femmes au bénéfice d'un traitement de valproate, en association ou non avec d'autres antiépileptiques.<sup>8</sup> Il est important de souligner que le valproate donné durant la grossesse, y compris en-dehors du premier trimestre, a aussi été associé à une augmentation du risque de déficits cognitifs globaux (baisse du QI de 10 points en moyenne),<sup>9,10</sup> de trouble du spectre autistique<sup>11</sup> et du syndrome d'hyperactivité.<sup>12</sup> Ces effets tératogènes sont largement médiatisés en France avec des actions juridiques à la clé qui ont également gagné la Suisse depuis 2017.

Magnesium-Diasporal® 300  
Les deux admis  
par les caisses

12,4  
mmol

Absorption rapide,  
bonne tolérance.

- Dosage maximal
- Excellente biodisponibilité grâce au citrate de magnésium pur
- Seulement 1 fois par jour

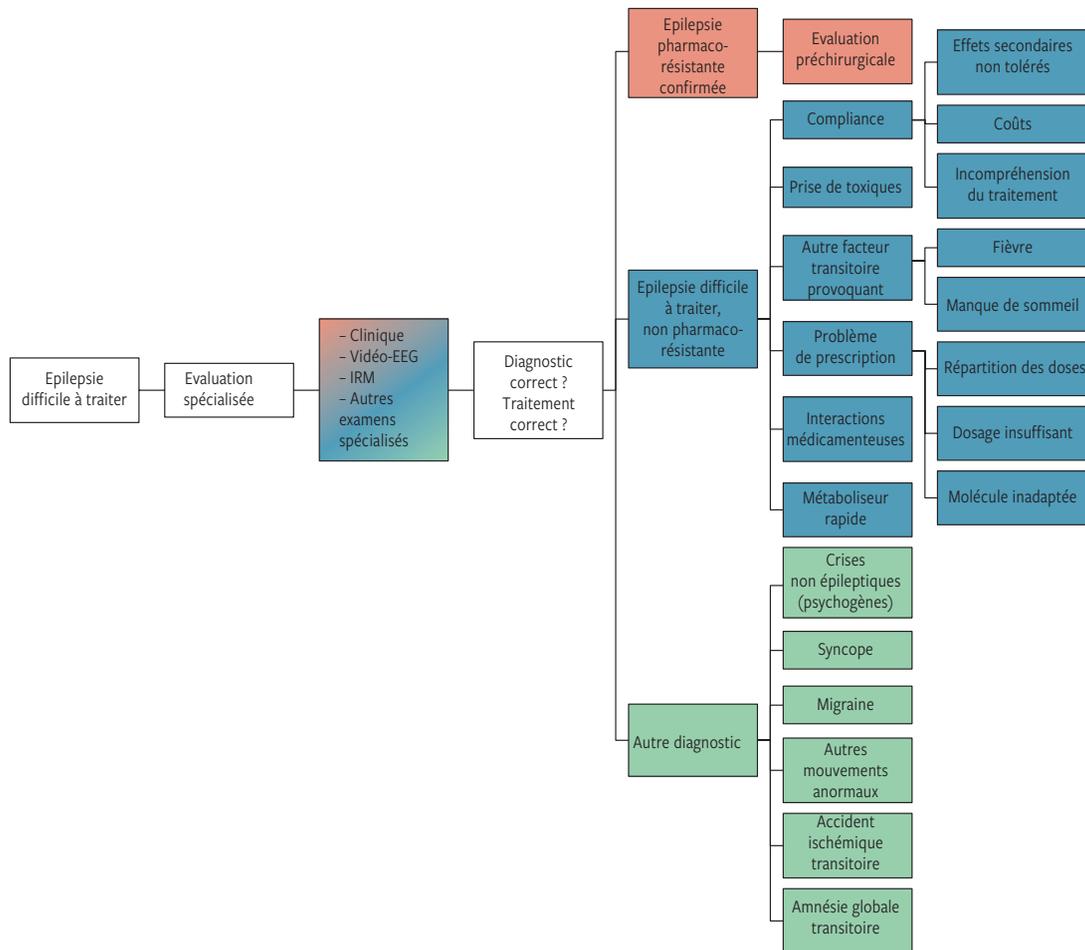


DG  
DOETSCH GRETHER AG - BASEL

Information professionnelle abrégée: principe actif: magnésium citrate anhydrique. Magnesium-Diasporal® 300 et 300 sans sucre, Granulés; dose 3, remboursé par la caisse maladie, 301 mg Mg<sup>2+</sup> par sachet (12,4 mmol). Dosage Adultes/jeunes adultes, enfants à partir de 12 ans: boire 1 sachet/jour dissous dans un liquide. Présentation: 20 et 50 sachets. Magnesium-Diasporal® 100 Comprimés à sucre jusqu'à 29,6 mg Mg<sup>2+</sup> par cp. à sucre. Dosage Adultes/jeunes adultes, enfants à partir de 12 ans: à raison de 3 à 4 cp/jour. Enfants de moins de 12 ans: voir Consignes des Médicaments. Présentation: 50 cp. à sucre. Indications: crampes et maux de crampes. Voir Compendium des Médicaments. Contre-Indications: insuffisance rénale, arthropathies aux bases dures, hypercalcaémie, hypersensibilité au principe actif ou excipients. Mise en garde et précautions: troubles de la fonction rénale, troubles bradycardiques de la conduction intracardiaque. Effets Indésirables: sécheresse de la bouche, diarrhées, nausées. Interactions: tétracycline, sels de fer, bifidocaciférol. Informations détaillées sur [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch), Doetsch Grether AG, Stofenmattstrasse 23, CH-4054 Bâle, [www.doetschgrether.ch](http://www.doetschgrether.ch)

**FIG 1** Algorithme pour la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes

Algorithme de prise en charge d'une épilepsie difficile à traiter indiquant une évaluation en milieu spécialisé. Les cases rouges regroupent les situations d'épilepsies pharmacorésistantes. Les cases bleues celles d'épilepsies difficiles à traiter, mais pour lesquelles une adaptation de la prise en charge doit être effectuée avant de retenir une pharmacorésistance. Enfin, les cases vertes regroupent les situations où le diagnostic initial était erroné et doit être reconsidéré.



A noter que le topiramate utilisé en polythérapie, même sans valproate, a également été démontré comme associé à un haut risque tératogène (15%).<sup>13</sup>

### CANNABINOÏDES DANS LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE

Alors que les premières traces d'utilisation de cannabinoïdes dans le traitement de «convulsions» pourraient dater d'il y a presque 1000 ans,<sup>14</sup> les articles scientifiques et la couverture médiatique grand public sur cette question se sont multipliés ces dernières années – et ne convergent pas tous vers un effet antiépileptique clair des cannabinoïdes, bien que l'effet préclinique du cannabidiol (CBD) soit démontré. Le CBD et le tétrahydrocannabinol (THC) figurent parmi les principales substances actives du cannabis (chanvre); le THC a un effet euphorisant, alors que le CBD en est dépourvu. En Suisse, le cannabis légal est le CBD, et les produits contenant < 1% de THC. Aux Etats-Unis, le CBD est commercialisé comme un médicament par une compagnie pharmaceutique. En Suisse, il s'obtient par préparation magistrale dans de

rare pharmacies et n'est pas reconnu ni remboursé par les caisses-maladie.

Des études sur l'animal ont montré une certaine efficacité du CBD sur les crises d'épilepsie, mais l'évidence d'un effet chez l'humain reste mal caractérisée, en dehors de situations spécifiques débutant dans l'enfance comme les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut.<sup>14</sup> Une étude publiée en 2016 sur des patients souffrant d'épilepsie pharmacorésistante a pu montrer une diminution du nombre total de crises d'environ 35%.<sup>15-17</sup> Ces travaux présentaient toutefois des limitations importantes: la prise conjointe de clobazam, dont le métabolite actif est augmenté par le CBD; l'une des études était ouverte (open-label) et, enfin, on note un possible biais d'ancrage: dans une étude réalisée aux Etats-Unis,<sup>18</sup> les familles qui avaient dû déménager dans un Etat américain permettant un tel traitement rapportaient un taux de réponses au traitement plus de 3 fois supérieur aux autres. Enfin, l'importante prévalence des effets secondaires (diarrhée: 10-13%, somnolence: 14-21%, diminution de l'appétit 9-16%, vomissement: 6-7%, infection des voies respiratoires supérieures: 16%, état de mal épileptique (status epilepticus):

5-10%)<sup>16,17</sup> associée avec une haute rétention en traitement laisse penser qu'il existe une plus forte tolérance à son égard comparé aux antiépileptiques «classiques».

## PHARMACORÉSISTANCE

La pharmacorésistance est retenue lorsqu'un patient souffre toujours de crises d'épilepsie malgré un traitement bien conduit de deux antiépileptiques durant une période d'au moins trois fois la durée moyenne entre deux crises, pratiquement on considère deux ans.<sup>19</sup> 47% des patients répondent au premier antiépileptique, 13% à une bithérapie et seulement 4% à une association de  $\geq 3$  antiépileptiques,<sup>20</sup> donc environ un tiers des patients seront pharmacorésistants; ce ratio n'a pas évolué depuis l'introduction des nouveaux antiépileptiques,<sup>20</sup> qui ont toutefois permis d'augmenter la tolérabilité à défaut de l'efficacité. La première étape devant un cas d'épilepsie difficile à traiter est de clarifier le diagnostic et l'étiologie ainsi qu'une évaluation détaillée de la pharmacorésistance. Il est en effet important d'exclure une pseudo-pharmacorésistance, c'est-à-dire une résistance au traitement qui n'est pas due à l'inefficacité du traitement (mais par exemple à un mauvais diagnostic, un problème de compliance, une prise de toxique; voir cases bleues de la **figure 1**). En cas d'épilepsie focale pharmacorésistante confirmée, une évaluation préchirurgicale de l'épilepsie peut permettre de poser l'indication à une éventuelle chirurgie dont les chances de suppression des crises atteignent 70,9% à 2 ans de suivi.<sup>21</sup> La **figure 1** propose un algorithme pour la prise en charge des épilepsies difficiles à traiter. La durée de la maladie avant le traitement chirurgical semble affecter le pronostic.<sup>22,23</sup> Malheureusement, la durée de la maladie avant la chirurgie est encore en moyenne de plus de 10 ans ces dernières années,<sup>21</sup> soulignant l'importance d'adresser rapidement un patient à un centre de référence une fois la pharmacorésistance retenue.

## CONCLUSION

De nouveaux antiépileptiques arrivent régulièrement sur le marché suisse et ont globalement permis de diminuer les effets secondaires, sans augmenter significativement le contrôle des crises. Certains de ces médicaments, comme le valproate ou le topiramate, augmentent fortement le risque de tératogénéité et ne doivent donc pas être prescrits aux femmes enceintes ou en âge de procréer sans information préalable détaillée et contraception efficace.

En cas d'échec de contrôle des crises malgré deux traitements bien conduits, chaque patient devrait être adressé à un centre de référence afin de confirmer qu'il s'agisse bien d'une épilepsie pharmacorésistante, d'en rechercher l'étiologie et, enfin, de déterminer si le patient pourrait bénéficier d'une chirurgie de l'épilepsie.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nouveaux antiépileptiques offrent des possibilités intéressantes en mono ou polythérapie avec des mécanismes d'action nouveaux et un profil d'effet secondaire différent de la plupart des autres substances
- Le valproate ne doit pas être prescrit chez les femmes enceintes, ou en âge de procréer, sauf en l'absence d'alternative, et dans ce cas avec information préalable détaillée et contraception efficace
- En cas d'échec de contrôle des crises malgré deux traitements bien conduits, une évaluation par un centre de référence est recommandée afin de confirmer qu'il s'agisse bien d'une épilepsie pharmacorésistante, d'en rechercher l'étiologie et enfin, de déterminer si le patient pourrait bénéficier d'une chirurgie de l'épilepsie

1 French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf* 2011;2:141-158.  
 2 Koubeissi MZ, Azar NJ. Epilepsy board review: a comprehensive guide. New York: Springer, 2017.  
 3 Ben-Menachem E, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology* 2016;87:314-23.  
 4 \*Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11:579-88.  
 5 \*Steinhoff BJ, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54:1481-9.  
 6 \*Baulac M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy:

a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017;16:43-54.  
 7 Vajda FJ, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004;11:854-8.  
 8 \*\* Tomson T, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology* 2015;85:866-72.  
 9 Bromley RL, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016;87:1943-53.  
 10 \*\* Meador KJ, Combs-Cantrell DT, Liporace JD. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-605.  
 11 Christensen J, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-703.  
 12 Cohen MJ, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age

3years. *Epilepsy Behav* 2011;22:240-6.  
 13 Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia* 2016;57:1048-52.  
 14 Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav* 2017;70:319-27.  
 15 \* Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016;15:270-8.  
 16 Thiele EA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:1085-96.  
 17 Devinsky O, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888-97.  
 18 Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of

refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;45:49-52.  
 19 \* Kwan P, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the *ad hoc* Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: definition of drug resistant epilepsy. *Epilepsia* 2009;51:1069-77.  
 20 \*\* Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.  
 21 \* Baud MO, et al. European trends in epilepsy surgery. *Neurology* 2018;91:e96-106.  
 22 Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003;61:445-50.  
 23 Sheybani L, et al. Electrophysiological evidence for the development of a self-sustained large-scale epileptic network in the kainate mouse model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2018;38:3776-91.  
 \* à lire  
 \*\* à lire absolument