

Epilepsie Données récentes

**SOCIETE de MEDECINE de la SARTHE
Docteur Arnaud BIRABEN- CHU de Rennes- 17 avril 1998**

Introduction

Définitions

Epidémiologie

Traitements médicamenteux classiques

Traitements médicamenteux nouveaux

Quand et comment traiter?

Traitement chirurgical

INTRODUCTION

Cette maladie neurologique n'a plus maintenant l'aura démoniaque, ou psychiatrique qu'elle avait au cours des siècles précédents; toutefois des millions de patients atteints dissimulent encore leur maladie pour éviter une exclusion sociale ou professionnelle.

La distribution temporelle des signes cliniques la rend particulière, puisque la plupart de ces patients ne sont malades que lors des crises d'épilepsie (seulement 5% des patients épileptiques souffrent d'une encéphalopathie responsable entre autre de leur épilepsie et nécessitent un placement en institution).

Les patients sont donc "normaux" la plupart du temps, mais menacés à tout moment de présenter durant un court laps de temps une perte de conscience, une déformation de leur perceptions, un comportement anormal, incontrôlable et involontaire.

Confronté au malade épileptique, le médecin n'a que très rarement l'occasion d'observer par lui-même les crises, et donc les signes cliniques de la maladie qu'il doit diagnostiquer et traiter. Le raisonnement sera donc essentiellement basé sur l'interrogatoire du patient et de son entourage. L'examen clinique réalisé en période inter-critique ainsi que les examens complémentaires (imagerie, EEG ...) serviront essentiellement à suspecter une éventuelle cause aux crises. Grâce à ces renseignements le médecin tentera d'appréhender le type de crise présenté par le patient et donc de choisir un traitement adapté.

DEFINITIONS

La **crise** est l'ensemble des signes cliniques liés à l'activation anormale d'un groupe ou de l'ensemble des neurones du cortex cérébral.

La **répétition des crises** définit la maladie épileptique.

Classification des crises

La classification internationale des crises d'épilepsie fait appel à la concordance de critères cliniques et EEG; on distingue deux grands types de crises d'épilepsie:

1) **Les crises généralisées d'emblée** durant lesquelles la décharge paroxystique EEG intéresse d'emblée les deux hémisphères. Les manifestations cliniques motrices quand elles existent sont immédiatement bilatérales et symétriques. Il peut s'agir de crises généralisées **tonico-cloniques** (moins d'un tiers des épileptiques), de crises toniques, de crises myocloniques, de crises atoniques ou bien surtout chez l'enfant **d'absences** typiques (5% des épileptiques) caractérisées par une simple suspension de l'activité et de la conscience durant quelques secondes, l'enfant reprenant son activité là où il l'avait cessée sans conscience du phénomène; ou d'absences atypiques s'accompagnant de quelques myoclonies, d'une variation brève du tonus ou de petits automatismes simples.

2) **Les crises partielles ou focales** (60% au moins des épileptiques) durant lesquelles la décharge paroxystique intéresse initialement un secteur limité du cortex cérébral. Une grande variété de signes cliniques peut être décrite en fonction de la région du cortex cérébral mise en jeu. La décharge peut rester localisée ou s'étendre à d'autres structures entraînant l'apparition de nouveaux signes cliniques. Parfois cette décharge envahit l'ensemble du cortex cérébral et la crise devient secondairement généralisée. On appelle crise partielle simple celle où il n'y a pas de modification de l'état de conscience; crise partielle complexe celle où il existe d'emblée ou secondairement une altération de conscience.

De même on distingue:

1) Les crises **idiopathiques**, qui peuvent être partielles ou généralisées, surviennent chez des sujets normaux, sans lésion cérébrale décelable. Le seuil épileptogène anormalement bas de tels patients s'explique probablement en partie du fait de facteurs héréditaires.

2) Les épilepsies **symptomatiques** qui sont liées à des lésions cérébrales évolutives ou pas, à des anomalies métaboliques.

3) Les épilepsies **cryptogéniques** présumées symptomatiques, mais dont la cause est inconnue.

Globalement on retrouve une étiologie chez un quart des patients épileptiques. (post traumatique 5%, cause vasculaire 5%, cause tumorale dans 4%, congénitale 4%, infection du système nerveux central 3%, accident néonatal 1,5%.....). Enfin la moitié des patients épileptiques est indemne de tout trouble intellectuel; environ 5% des patients épileptiques sont en institution, l'épilepsie s'inscrit alors comme un des signes cliniques d'une encéphalopathie grave.

Dans 60% à 70% des cas le traitement médicamenteux anti-épileptique empêche la récurrence des crises il s'agit le plus souvent de patients présentant des crises généralisées. Mais 30% à 40% des patients ne sont pas suffisamment améliorés par ce traitement médical on parle alors **d'épilepsie pharmacorésistante**, il s'agit le plus souvent d'épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

EPIDEMIOLOGIE

Prévalence : Des données statistiques fiables sont très difficiles à recueillir, cela tenant aux particularités de cette maladie. Suivant les études, on estime la prévalence entre **0,5 et 1,5 %** Prévalence cumulée : 3% environ, une personne sur 30 paraît donc susceptible de faire une ou plusieurs crises d'épilepsie au cours de sa vie.

Incidence est de l'ordre de 501100 000 Ha donc 2 nouveaux cas par 1 million d'habitants chaque jour.

L'apparition de moyens d'enregistrement vidéo-téléométriques réalisant l'enregistrement en parallèle de l'EEG et de la clinique des **crises** permettent d'établir des corrélations entre l'apparition de certains signes cliniques et l'activation critique de certaines aires cérébrales. C'est ainsi que combiné aux progrès de l'imagerie cérébrale tant statique IRM, que dynamique par la TEP ou la TEMP la connaissance des crises a beaucoup progressé.

TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX CLASSIQUES

Les médicaments "antiépileptiques classiques" Phénobarbital, valproate de sodium, carbamazépine et phénytoïne agissent en diminuant l'excitabilité des membranes des neurones par interaction avec certains neuromédiateurs, certains récepteurs ou certains canaux ioniques.

Le Phénobarbital (PB), la Primidone et les Benzodiazépines (BZD) agissent au niveau du récepteur GABA_A augmentant l'inhibition médiée par celui-ci.

La Phénytoïne (PHT), la carbamazépine (CBZ) et le Valproate diminuent l'activation des canaux sodium.

L'Ethosuximide (ESM) et le Valproate de sodium (VPA) diminuent le flux calcique des canaux calcium de bas seuil.

La CBZ et le VPA sont actuellement disponibles sous une nouvelle présentation dite à libération prolongée. Ces formes permettent de réduire le

nombre de prises quotidiennes à deux; et limitent les effets secondaires du fait de fluctuations bien moindres des taux circulants.

LES TRAITEMENTS NOUVEAUX

nom DCI	nom commercial	mécanisme d'action	demi-vie (heure)	nombre de prise par jour	posologie/j A:adulte E:enfant	indications	effets secondaires	contre-indications	remarques
vigabatrin	Sabril	Inhibiteur irréversible de la GABA transaminase	5-7	2	A:2-3g E:40-80mg/kg Spasmes infantiles: 100-150mg/kg	Epilepsie partielles rebelles en complément du traitement antérieur. Spasmes infantiles	Somnolence, fatigue, prise de poids, agitation, hyperkinésie chez l'enfant, troubles du comportement, troubles psychotiques	allergie, prudence en cas d'antécédents psychiatriques	
gabapentine	Neurontin	Augmente le turn-over du GABA cérébral	6	3	A:1800-2400mg	Epilepsie partielle rebelle de l'adulte en complément du traitement antérieur	somnolence, ataxie, vertiges, asthénie, céphalées, nausées, vomissement	allergie	
lamotrigine	Lamictal	Plusieurs mécanismes d'action	25-30	2	Age supérieur à 2 ans Posologie atteinte progressivement (schéma du laboratoire) En association avec valproate:100 à 200mg Sinon 200 à 500mg	Epilepsie réfractaire au traitement habituel de l'adulte en complément du traitement antérieur	ataxie, diplopie, vertiges, nausées, vomissements, rash voire syndrome de Steven-Johnson ou de Lyell en cas d'augmentation trop rapide des doses et surtout d'association avec le valproate	allergie	le valproate augmente la demi-vie et la concentration plasmatique de la lamotrigine
tiagabine	Gabitril	Inhibiteur de la recapture du GABA	7-9	3	30-50mg	Epilepsie partielle rebelle de l'adulte en complément du traitement antérieur	vertiges, ataxie, somnolence, perte de poids	lithiases urinaires, allergie	
felbamate	Taloxa	Plusieurs mécanisme d'action	15-23	2-3	A:600-3600mg E:7,5 à 45 mg/kg	très restreintes au syndrome de Lennox-Gastaut. Réservé à certains centres de prescription	thrombopénie, leucopénie, anémie, aplasie médullaire, insuffisance hépatique aiguë, réactions sévères d'hypersensibilité en particulier cutanées	hypersensibilité, antécédents de troubles hématologiques ou hépatiques	interactions médicamenteuses avec les anti-épileptiques classiques.

Certains sont déjà commercialisés en France, d'autres devraient l'être prochainement. Tous ont fait preuve de leur efficacité en "add on" (en complément du traitement antérieur) dans des essais en double aveugle contre placebo. Certains d'entre eux (vigabatrin, tiagabine, gabapentine) ont été conçus spécifiquement pour agir sur le métabolisme du GABA; actifs dans les épilepsies partielles, ils exacerbent les myoclonies et les absences ' Mis à part le felbamate (cf. infra), ces nouveaux médicaments ont peu d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses et ne nécessitent pas de surveillance biologique ni de dosages plasmatiques. Leur maniement est en général assez

simple. Pour la lamotrigine, l'introduction lente du traitement doit suivre les recommandations du laboratoire car d'exceptionnels syndromes de Lyell sont survenus lors d'une augmentation trop rapide des doses chez des patients traités par valproate de sodium. Une éruption suspecte en début de traitement doit faire arrêter la lamotrigine.

Dans les épilepsies partielles, tous les médicaments réduisent la fréquence des crises sans ou avec généralisation secondaire, avec des critères toutefois contestables, notamment, le critère de 50% de réduction de la fréquence des crises, qui ne signifie pas forcément une amélioration de la vie quotidienne. La disparition complète des crises est exceptionnelle (chez 5% des patients environ). Il est difficile actuellement de préciser les critères de choix ou d'association de chacun d'entre eux.

La lamotrigine est le seul nouvel antiépileptique qui a l'autorisation de mise sur le marché dans les épilepsies généralisées. Elle est utilisée entre autres dans les absences lorsque le valproate et le zaronin ne suffisent pas à les contrôler et dans les syndromes de Lennox-Gastaut.

La prescription du felbamate est uniquement hospitalière, réservée aux syndromes de Lennox-Gastaut sévères, en raison d'effets secondaires très graves que sont des anomalies hématologiques et des insuffisances hépatiques, sans doute de mécanisme immuno-allergique. Elle est soumise à une surveillance clinique et biologique très stricte.

QUAND ET COMMENT TRAITER?

En faveur d'un traitement précoce, on sait que le risque de récurrence sans traitement après une première crise autrefois estimé à environ 30% est plus proche de 60% à 80% à 5 ans. Ce risque est d'autant plus grand qu'il existe des anomalies de l'examen neurologique, de l'imagerie, ou que l'EEG est perturbé. Contre ce traitement précoce: le fait que tout traitement n'est pas dénué d'effets secondaires, que l'examen et les explorations sont normales, que la crise est apparemment généralisée et survenue dans un contexte particulier (alcoolisme, dette de sommeil ...) enfin l'efficacité n'est pas certaine.

Actuellement on ne sait pas encore si un traitement donné précocement influence le pronostic à long terme de l'épilepsie en empêchant la pérennisation des crises, mais des travaux préliminaires sont en faveur de cette hypothèse. La décision du médecin repose d'abord sur son intime conviction que le patient a bien présenté une **crise** d'épilepsie, sur le contexte d'apparition de cette crise (facteur déclenchant clair), mais aussi sur des préoccupations sociales (âge scolaire, métier à risque, adhésion éventuelle au traitement ...)

Dans le cas d'une **épilepsie généralisée idiopathique** le Valproate de sodium est actuellement le traitement de choix. Son efficacité est égale ou meilleure que celle des autres anti-épileptiques dans les crises généralisées tonico-cloniques (75 à 85% de contrôle), égale à celle de l'Ethosuximide dans les absences (70 à 90% de contrôle).

Dans les **épilepsies partielles**, la Carbamazépine ou le Valproate de sodium sont aussi efficaces. La Phénytoïne sera plutôt un traitement de second choix du fait des effets secondaires fréquents; il en est de même des Barbituriques dont les effets neuropsychologiques sont presque inévitables. Dans 50% à 80% des cas le patient sous monothérapie ne présentera plus de crises ou des crises très exceptionnelles.

Si la fin des années 1970 a vécu l'avènement de la monothérapie. Si celle-ci ne se discute aucunement en première intention, l'arrivée de nouvelles molécules a fait émerger le concept de "polythérapie rationnelle" dans le cas d'épilepsie pharmacorésistante : il s'agit de l'association logique de médicaments qui agiraient en des sites différents, de façon synergique. La crise d'épilepsie devant être liées à un déséquilibre entre des mécanismes inhibiteurs (GABAergiques essentiellement) et des influences activatrices (Glutamate, Aspartate...) il devrait être possible d'agir aussi à ces différents niveaux. Mais il faut avouer que les interactions neuronales, certainement différentes selon les types de crises, sont imparfaitement connues, ainsi que le mode d'action exact des antiépileptiques.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Introduction

Les grands principes de la chirurgie curatrice de l'épilepsie ont été émis il y a environ un siècle par Sir V.Horsley. Il s'agit, chez des patients présentant des crises à point de départ partiel, de délimiter, de définir la fonctionnalité puis de pratiquer l'exérèse de la zone cérébrale d'où sont issues les crises (zone épileptogène) pourvu que cette ablation n'entraîne pas de déficit neurologique inacceptable.

Les progrès faits dans la connaissance de la clinique des crises, en électrophysiologie, en neurophysiologie, en neuropsychologie, en imagerie cérébrale ainsi que l'affinement des techniques chirurgicales permettent maintenant d'intervenir avec succès en limitant les risques au minimum. Nous ne traiterons pas ici des interventions de type palliatif (callosotomies, hémisphérectomies...

Indications

Ce type d'intervention fonctionnelle est par principe réservé à des patients handicapés par leurs crises d'épilepsie. Ce handicap lié aux crises d'épilepsie est difficile à définir de façon absolue et dépend:

de facteurs liés aux crises:

- la fréquence des crises.
- l'horaire des crises ; des crises toujours nocturnes seront peut-être moins handicapantes que des crises diurnes
- leur symptomatologie : existence d'un début conscient permettant de "se mettre à l'abri ou pas"? y a-t-il chute?, y a-t-il des manifestations végétatives

inquiétantes, des troubles sphinctériens?, les crises entraînent-elles des conduites dangereuses ou mal adaptées socialement?...

- la fréquence des généralisations secondaires - de facteurs sociaux et psychologiques

de facteurs sociaux et psychologiques

- conséquences professionnelles, impossibilité d'obtenir le permis de conduire...

- conséquences familiales

- troubles psychologiques secondaires à l'épilepsie

de facteurs liés au terrain

- existence d'une encéphalopathie avec retard intellectuel

- existence de troubles mentaux autres

Le médecin ne peut apprécier réellement la gravité d'une épilepsie que de façon individuelle. Par une bonne connaissance de la clinique des crises partielles, il peut en confirmer l'origine focale et débiter l'enquête menant à la localisation de la zone épileptogène et avoir une première idée de l'opérabilité.

Son rôle est de vérifier la pharmacorésistance de l'épilepsie: le patient a-t-il bénéficié de plusieurs monothérapies, d'associations d'antiépileptiques différents à doses réputées efficaces? Dans la littérature, on estime que deux ans d'essais thérapeutiques suffisent à démontrer la pharmacorésistance d'une épilepsie.

Principes de la localisation de la zone épileptogène

Moyens non invasifs

Moyens invasifs

L'ablation chirurgicale de la "zone épileptogène" nécessite sa localisation anatomique précise.

Moyens non invasifs

L'enquête pour localiser la "zone épileptogène" doit partir de la clinique et de l'électrophysiologie

- l'interrogatoire du patient et de son entourage recueille la sémiologie clinique des crises, l'évolution au cours du temps de cette symptomatologie, les antécédents personnels et familiaux. - les examens clinique et neuropsychologique du patient peuvent permettre de définir des déficits fixés signes de lésions ou de dysfonctionnements permanents. - l'EEG intercritique peut permettre de localiser des anomalies lentes ou aiguës - mais l'étape essentielle reste l'observation de ces crises, et l'établissement de corrélations électrocliniques grâce à l'enregistrement vidéo-EEG de ces crises. Comme

dans toute la médecine, le raisonnement doit partir de l'observation des symptômes dont se plaint le patient.

Un bilan morphologique "statique" permet grâce aux progrès de l'IRM de dépister des lésions cérébrales. En cas de lésion invasive rapidement évolutive, le pronostic oncologique prime sur le pronostic épileptologique et le patient doit rapidement être confié au neurochirurgien. Lorsqu'il s'agit de lésion malformatives, cicatricielles, ou très peu évolutives, c'est le traitement de l'épilepsie qui sera utile au patient et une enquête pour établir les liens existant entre cette lésion et les crises doit être menée. Il faut de principe se méfier en cas d'épilepsie associée à une lésion: les crises sont un phénomène intermittent alors que la lésion est permanente. Certains aspects de l'imagerie peuvent être caractéristiques, le meilleur exemple est la sclérose hippocampique fréquemment associée à une épilepsie intéressant le lobe temporal. Elle est visible sur l'IRM sous forme d'une diminution de volume de l'hippocampe et d'un hypersignal en T2 de cette structure. Cet aspect peut exister dans d'autres pathologies et on ne sait toujours pas de façon certaine s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de l'épilepsie.

L'examen par Tomographie par Emission de Positron permet aussi la réalisation d'images intercritiques fonctionnelles, et on a depuis longtemps prouvé qu'il existe un lien entre "zone épileptogène" et hypométabolisme. Ces deux zones ne sont toutefois pas superposables, l'hypométabolisme pouvant être absent ou dépasser largement la "zone épileptogène".

Un des plus importants progrès de l'imagerie est la scintigraphie cérébrale ou Tomographie par émission de positons (TEMP). Cet examen permet d'obtenir une image du débit sanguin durant les 30 à 40 secondes qui suivent l'injection du traceur. Ce traceur restant piégé dans les cellules cérébrales plusieurs heures, le patient peut bénéficier d'une injection à distance des crises (examen intercritique) ou pendant cette crise (examen per-critique réalisable sur le lieu d'enregistrement vidéo-EEG aménagé), puis se rendre dans le service de médecine nucléaire pour réalisation de l'imagerie. Il est ainsi possible de localiser la région où le débit augmente entre l'état intercritique et l'état per-critique et l'on sait que ce débit augmente au niveau de la zone épileptogène. C'est le seul examen dynamique d'imagerie dont nous disposons actuellement, il est possible d'établir ainsi des corrélations anatomoélectro-cliniques des crises.

Au terme de ce bilan multidisciplinaire et non invasif, deux situations se présentent

- soit il est possible de proposer une intervention au patient car la zone épileptogène est unique, les corrélations électro-cliniques ictales sont en concordance avec l'imagerie statique et dynamique et la région en question n'est pas considérée comme hautement fonctionnelle. Il s'agit le plus souvent d'épilepsies dont les crises débutent dans le lobe temporal ou d'épilepsies symptomatiques lésionnelles.

-soit l'intervention n'est pas possible sans exploration complémentaire car plusieurs hypothèses sont envisageables ou bien il existe des rapports étroits entre zone épileptogène et région hautement fonctionnelle. Le recours à des moyens d'exploration invasifs est alors nécessaire.

Moyens invasifs

L'électro-corticographie (ECoG) et la Stéréo-électro-encéphalographie (SEEG) sont deux techniques couramment employées, le recours à l'une ou à l'autre méthode dépend surtout des habitudes de chaque équipe. Dans le premier cas le neurochirurgien dispose des électrodes sur le cortex cérébral, dans l'autre ces électrodes traversent le cerveau. Dans le premier cas il est nécessaire de réaliser un trou de trépan ou un volet, dans l'autre des orifices de moins d'un millimètre sont nécessaires ; enfin dans le premier cas une grande surface de cortex peut être enregistrée dans le second, on a accès à des régions enfouies du cortex. Les électrodes permettent d'une part d'enregistrer les anomalies intercritiques, de faire des corrélations anatomo-électro-cliniques des crises, d'autre part par des stimulations de faire une cartographie individuelle des zones hautement fonctionnelles (zone motrice primaire, régions du langage ...). Dans tous les cas seule une enquête non invasive correctement menée permet de disposer les électrodes aux endroits stratégiques pour délimiter la zone épileptogène, étudier ses rapports avec des régions fonctionnelles, préparer la stratégie opératoire future.

Résultats de la chirurgie

Globalement ils dépendent des critères de sélection des patients, des moyens d'exploration utilisés et varient donc d'une équipe à l'autre. Dans la chirurgie du lobe temporal, la guérison complète est ainsi obtenue dans 21 à 85% des cas (84% dans la série de Rennes), une réduction du nombre de crise à moins d'une par an dans environ 10% des cas, les meilleurs résultats étant les plus récents. Dans les épilepsies frontales, les guérisons sont obtenues dans 40 à 70% des cas (71% à Rennes) il faut noter qu'il y a peu de résultats intermédiaires et que les échecs sont le plus souvent complets. Enfin dans les autres localisations les résultats sont moins bons, et les séries beaucoup plus courtes, environ 50% des patients sont guéris après cortectomie.

De nouvelles techniques telle que la réalisation de trans-sections sous-piales sont actuellement testées, elles permettraient d'intervenir aussi au niveau de régions hautement fonctionnelles en interrompant les fibres parallèles sensées synchroniser les neurones corticaux sans interrompre les fibres radiaires responsables de la fonction.