

## Nouveautés dans le domaine

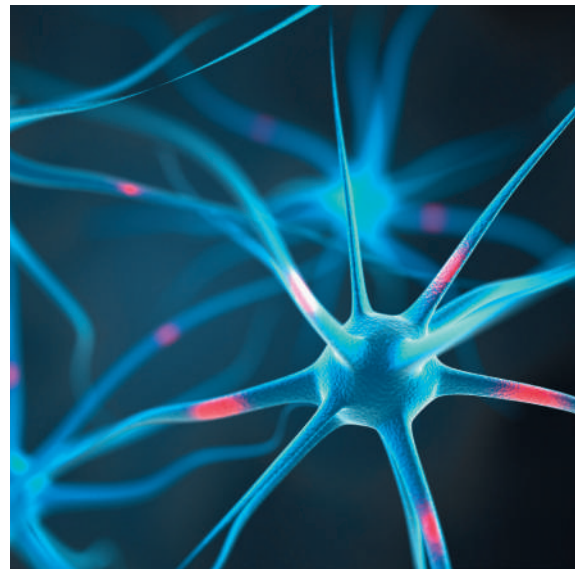
# Diagnostic et traitement des épilepsies

**Thomas Dorn**

Klinik für Erwachsene, Schweizerische Epilepsiekllinik/Klinik Lengg AG

## Quintessence

- La détermination la plus exacte possible de la cause d'une épilepsie revêt une importance croissante pour l'établissement du traitement.
- Néanmoins, le traitement de la plupart des épilepsies reste toujours purement symptomatique, reposant sur des anticonvulsivants. Si une disparition des crises n'est pas obtenue avec deux substances appropriées, bien tolérées et utilisées de façon adéquate, soit en monothérapie soit en traitement d'association, la chirurgie résective de l'épilepsie est une option à examiner. Si cette option n'est pas possible ou pas souhaitée, des améliorations de la qualité de vie, et dans certains cas aussi une disparition des crises, peuvent être obtenues avec d'autres (nouveaux) anticonvulsivants ou procédés de stimulation.
- Dans certains syndromes épileptiques rares d'origine génétique, certains antiépileptiques doivent être évités ou, au contraire, privilégiés. Pour certaines de ces maladies, ainsi qu'en cas d'épilepsies dans le cadre de maladies auto-immunes, l'évolution (épileptologique) peut même être atténuée grâce à des traitements ciblant la cause.



## Introduction / contexte

Depuis la parution, en 2009, d'une revue sur le diagnostic et le traitement (conservateur) des épilepsies [1], les avancées réalisées dans ce domaine ont donné lieu à diverses nouveautés. La présente revue n'aborde pas les développements qui ont eu lieu dans le diagnostic et le traitement pré-chirurgicaux de l'épilepsie.

Il sera tout d'abord question du peaufinage de la définition de l'épilepsie, ainsi que de la nouvelle classification des crises épileptiques et des épilepsies. Une révision de la classification était nécessaire avant tout en raison de la compréhension grandissante de l'étiologie souvent génétique, ainsi que de la pathogenèse de l'activité cérébrale en cas d'épilepsie. Toutefois, en raison des points de vue divergents des différentes disciplines scientifiques et de l'étiopathogenèse toujours incomprise des formes fréquentes d'épilepsie, aucun consensus n'a pu être trouvé au sein de la Ligue internationale contre l'épilepsie (en anglais ILAE, *International League Against Epilepsy*) par rapport aux dernières classifica-

tions proposées en 2010 par un groupe de travail. Ainsi, les classifications des crises épileptiques et des épilepsies datant de 1981 et 1989, qui ont été expliquées dans l'article de revue cité ci-dessus, restent toujours officiellement en vigueur. Néanmoins, étant donné que les termes employés dans les dernières classifications proposées ont fait leur entrée dans la pratique clinique quotidienne, les nouveaux termes sont brièvement expliqués ici.

Ainsi, les avancées en neurogénétique, qui ont déjà été mentionnées ci-dessus, ne sont pas encore parvenues à élucider de manière pertinente pour la pratique la pathogenèse complexe, probablement polygénique et également modulée par des facteurs environnementaux, de formes fréquentes d'épilepsie telles que les épilepsies généralisées idiopathiques et les épilepsies temporales mésiales. Dans certaines maladies monogéniques rares s'accompagnant d'épilepsie, l'identification du gène responsable et de son produit génique a néanmoins conduit à une compréhension approfondie de la pathogenèse des crises épileptiques ainsi que d'autres symp-



Thomas Dorn

tômes de ces maladies en majorité syndromiques. Les répercussions de ces nouvelles connaissances sur la détermination du traitement sont expliquées à l'aide d'exemples.

La découverte au cours de ces 10 dernières années de diverses pathologies cérébrales auto-immunes, en partie qualifiées d'encéphalites limbiques, dont les crises épileptiques constituent un symptôme majeur est aussi d'une grande pertinence pour la pratique. Il s'agit également de maladies rares mais leur détection est essentielle, car elles requièrent généralement un traitement immunologique et doivent parfois être considérées comme un syndrome paranéoplasique. La pharmacothérapie antiépileptique qui n'est souvent pas assez efficace doit alors être complétée par des traitements émanant d'autres disciplines médicales et elle doit être définie en concertation avec ces disciplines.

Pour la majorité des épilepsies, l'étiologie ne joue toutefois pas un rôle essentiel dans la détermination du traitement. S'appliquent ici les principes présentés dans l'article de revue de 2009. Le terme «pharmacorésistance», qui avait déjà été expliqué à l'époque, a entretemps été défini et opérationnalisé dans une publication de l'ILAE. Les répercussions de cette définition sur la détermination du traitement d'un patient sont montrées dans cette revue, qui présente notamment un ensemble minimal de données indispensables pour l'évaluation de l'efficacité d'un médicament donné.

Au cours des dernières années, des antiépileptiques très différents ont été commercialisés, incluant le lacosamide, le pérampandol, la rétigabine, le rufinamide et le zonisamide. Ces substances seront brièvement présentées à la fin de la présente revue, même si elles n'amélioreront pas sensiblement le pronostic thérapeutique des épilepsies.

## Nouvelle définition de l'épilepsie

En 2013, l'ILAE a présenté une version remaniée de la définition de l'épilepsie, qui avait été modifiée pour la dernière fois en 2005 [2] (tab. 1). Cette nouvelle défini-

tion tente de cerner plus précisément que la définition jusqu'alors en vigueur les situations dans lesquelles un diagnostic d'épilepsie, et donc l'indication d'une pharmacothérapie antiépileptique, peuvent déjà être posés après une seule crise épileptique non provoquée. Ainsi, une épilepsie peut déjà être diagnostiquée après une seule crise lorsqu'une pathologie cérébrale épileptogène sous-jacente impliquant un risque de nouvelle crise >60% parvient à être diagnostiquée, ce qui correspond à un risque au moins équivalent à celui d'une nouvelle crise au cours des 10 prochaines années après deux crises non provoquées. De même, il n'est pas nécessaire d'«attendre» la deuxième crise avant de pouvoir poser le diagnostic d'épilepsie et l'indication d'un traitement antiépileptique en cas de syndrome épileptique tel que l'épilepsie myoclonique juvénile, qui peut souvent déjà être diagnostiquée après une grande crise généralisée par ex. induite par les myoclonies bilatérales typiques au niveau des membres supérieurs et après un électroencéphalogramme (EEG) révélant des complexes pointes-ondes ou polypointes-ondes généralisés.

Toutefois, les auteurs parviennent finalement à la conclusion que dans de nombreux cas, le traitement devrait tout de même uniquement être initié après la deuxième crise non provoquée, comme le stipulait la définition en vigueur jusqu'en 2005, car le risque d'être victime d'une deuxième crise non provoquée après une première crise non provoquée ou réflexe n'est pas connu précisément pour la plupart des pathologies cérébrales (potentiellement) épileptogènes et qu'on ne sait donc pas si le seuil de 60% sera dépassé. De surcroît, pour la plupart des pathologies cérébrales potentiellement épileptogènes, aucun chiffre concernant le risque de deuxième crise non provoquée ne sera disponible dans un avenir proche.

Il convient encore de signaler que dans la pratique, face à ces situations confuses, le statut psycho-social individuel du patient devrait entrer en ligne de compte dans la décision d'initier ou non une pharmacothérapie antiépileptique et qu'il ne doit donc pas y avoir de

**Tableau 1:** Nouvelles définitions d'une épilepsie et d'une épilepsie guérie\* d'après [2].

L'épilepsie est une pathologie cérébrale définie par l'un des critères énumérés ci-contre	Au minimum deux crises épileptiques non provoquées en l'espace de >24 heures Une crise non provoquée ou réflexe et probabilité d'au moins 60% d'être victime de nouvelles crises au cours des 10 prochaines années, comme c'est le cas après deux crises non provoquées
Epilepsie guérie	Diagnostic d'un syndrome épileptique Syndrome épileptique âge-dépendant Absence de crises durant au minimum 10 ans, dont au moins 5 ans sans traitement médicamenteux

\* Dans le texte original anglais, le mot «resolved» est employé.

relation rigide entre le diagnostic d'une épilepsie et l'indication d'une pharmacothérapie antiépileptique. Un deuxième aspect de la nouvelle définition de l'épilepsie est le concept d'épilepsie guérie (*resolved* dans le texte original anglais). Cette définition concerne les formes d'épilepsie associées à l'enfance, mais elle s'applique également après une intervention chirurgicale réussie ou en cas d'absence de crise durant au minimum 10 ans, obtenue par traitement médicamenteux seul, incluant une absence de crise durant au minimum 5 ans sans pharmacothérapie antiépileptique. Cette nouvelle définition a bien entendu aussi des répercussions sur l'évaluation de l'aptitude à la conduite en cas d'épilepsie. La Commission de la Circulation Routière de la Ligue Suisse contre l'Épilepsie a récemment publié de nouvelles directives [3].

### Nouvelles classifications des crises épileptiques et des épilepsies

Les classifications des crises épileptiques et épilepsies qui sont toujours en vigueur actuellement datent des années 1980 [1]. Compte tenu des immenses connaissances acquises dans les domaines de la neurobiologie et en particulier de la génétique des épilepsies, une nouvelle version de ces systèmes de classification est évidemment nécessaire depuis bien longtemps. L'ILAE n'est néanmoins pas parvenue à en adopter une, car aucun consensus n'a pu être trouvé quant à la manière de réunir au sein d'une classification les différents aspects sans interconnexion linéaire que sont l'étiologie, la pathogenèse/pathophysiologie et les paramètres cliniques, électroencéphalographiques et IRM, de sorte qu'ils répondent de la même manière aux exigences cliniques et scientifiques.

La proposition élaborée par un groupe de travail de l'ILAE [4] a cependant été publiée. Toutefois, étant donné que certains des termes figurant dans cette proposition sont déjà utilisés dans la pratique, les principaux sont énumérés et expliqués dans les tableaux 2 et 3. Dans la classification des crises, la dichotomie «généralisées» versus «partielles» a été conservée, tandis que les termes «partielles complexes» et «secondairement généralisées» ont respectivement été remplacés par «dyscognitives» et «convulsives bilatérales». Dans la classification des épilepsies, les changements sont plus significatifs. La distinction entre épilepsie «généralisée» et «partielle» a été supprimée. Par ailleurs, le terme «idiopathique» a été remplacé par «génétique». Dans les épilepsies génétiques, les crises épileptiques constituent le symptôme le plus frappant. Il y a un âge typique d'apparition des symptômes, ainsi que plusieurs formes caractéristiques de crises et des anomalies EEG typiques (comme par ex. dans l'épilepsie myoclonique juvénile), et il n'y a pas de pathologie cérébrale visualisable à l'IRM ni d'autre maladie sous-jacente définissable. Dans ces formes d'épilepsie, la présence d'un terrain familial suggère une origine génétique. Toutefois, à l'exception de certaines familles ayant des formes autosomiques dominantes, les mécanismes génétiques sous-jacents exacts ne sont pas connus avec précision; il est admis qu'il existe une interaction entre les variants génétiques de différents gènes, sans que cela n'ait pu être démontré précisément pour une quelconque forme.

Ces épilepsies s'opposent aux formes dites «structurelles-métaboliques», auxquelles appartient par ex. l'épilepsie posttraumatique. En fait également partie l'épilepsie dans le cadre d'une sclérose tubéreuse, une phacomatose à transmission autosomique dominante dans la

**Tableau 2:** Classification des crises épileptiques d'après [4]. Les crises épileptiques pour lesquelles il n'existe pas suffisamment d'informations pour permettre leur classification doivent être qualifiées de «non classifiées». Ainsi, dans certains cas, il est impossible de faire la distinction entre une absence et une crise dyscognitive sans avoir recours à un EEG.

Crises généralisées	Crises partielles
<b>Tonico-cloniques</b> <b>Absences</b> – Typiques – Atypiques – Avec caractéristiques particulières <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absences myocloniques</li> <li>• Absences avec myoclonies palpébrales</li> </ul> <b>Myocloniques</b> – Myocloniques – Myoclonono-atoniques – Myoclonono-toniques <b>Cloniques</b> <b>Toniques</b> <b>Atoniques</b> <b>Spasmes épileptiques</b>	<b>Sans altération de la conscience ou de l'attention</b> – Avec symptômes moteurs ou végétatifs observés. Cela correspond plus ou moins au concept de <i>crise partielle simple</i> . – Uniquement avec phénomènes sensoriels subjectifs ou psychiques. Cela correspond au concept d' <i>aura</i> . <b>Avec altération de la conscience</b> ou de l'attention. Cela correspond plus ou moins au concept de <i>crise partielle complexe</i> . Le terme « <b>dyscognitif</b> » a été proposé pour ce concept. <b>Evolution vers une crise convulsive bilatérale</b> (avec des composantes toniques, cloniques ou toniques et cloniques). Cette expression remplace le terme <i>crise secondairement généralisée</i> .

**Tableau 3:** Classification des épilepsies d'après [4]. Il n'existe pas de relations claires entre les catégories des trois lignes. Pour des explications, se référer au texte.

Génétiques	Structurelles-métaboliques	D'étiologie indéterminée
Syndrome électroclinique	Constellation caractéristique	Aucun des deux
Encéphalopathie épileptique		Pas une encéphalopathie épileptique

quelle des altérations cérébrales structurelles jouent un rôle dans l'épileptogenèse (voir également ci-après). Le troisième groupe est celui des épilepsies d'étiologie (encore) indéterminée qui, compte tenu des avancées scientifiques croissantes, voient leur nombre diminuer et pourraient bien être intégrées dans les deux groupes mentionnés précédemment. Dans ce groupe, il serait encore possible de faire la distinction entre les formes généralisées et partielles, en fonction des crises auxquelles ces épilepsies donnent lieu. Par ailleurs, des syndromes électrocliniques, des constellations caractéristiques et des encéphalopathies épileptiques ont fait leur apparition dans la dernière classification proposée, sans qu'un rapprochement précis ne puisse être fait avec les catégories «génétiques», «structurelles-métaboliques» ou «d'étiologie indéterminée». Parmi les syndromes électrocliniques figure par ex. le syndrome de Lennox-Gastaut, qui se caractérise par la survenue d'absences atypiques, de crises toniques nocturnes et éventuellement d'autres formes de crises, et qui s'accompagne généralement d'un retard mental. Lorsque l'étiologie reste floue, le syndrome de Lennox-Gastaut doit être classé parmi les formes d'étiologie indéterminée. Toutefois, avec les progrès accomplis en neurogénétique, des syndromes génétiques, comme par ex. une sclérose tubéreuse, sont de plus en plus souvent identifiés comme cause. A la lumière des éléments évoqués précédemment, un syndrome de Lennox-Gastaut survenant dans le cadre d'un tel syndrome génétique doit alors être classé dans le groupe des épilepsies structurelles-métaboliques, malgré le contexte génétique évident. Le syndrome de Dravet, que les auteurs de la classification considèrent également comme un syndrome électroclinique, doit en revanche aussi être classé parmi les épilepsies génétiques. Il est le plus souvent causé par des mutations au niveau d'un gène (SCN1A) codant pour une sous-unité du canal sodique et l'IRM ne révèle généralement aucune pathologie structurelle. Toutefois, ce syndrome fait également partie du groupe des encéphalopathies épileptiques, qui désignent des épilepsies sévères, généralement infantiles, dans lesquelles l'activité cérébrale épileptique est considérée non seulement comme la conséquence d'une pathologie cérébrale épileptogène mais également comme le potentialisateur de

cette pathologie et comme coresponsable d'une atteinte durable du développement cérébral. Parmi les encéphalopathies épileptiques/syndromes électrocliniques figure également le syndrome de West, avec «tic de salaam» typique et hypsarythmie à l'EEG; en fonction des informations étiologiques disponibles, ce syndrome doit au cas par cas être classifié dans la catégorie «épilepsies génétiques», «épilepsies structurelles-métaboliques» ou «épilepsies d'étiologie indéterminée». Par ailleurs, il existe des «constellations caractéristiques», comme l'épilepsie temporale mésiale avec sclérose hippocampique, qui peut se développer après des convulsions fébriles durant l'enfance. D'étiologie indéterminée, cette épilepsie, pour laquelle le traitement pharmacologique montre une efficacité insuffisante, peut être traitée correctement par chirurgie épileptique, avec une probabilité de disparition des crises s'élevant à 70–80%. Sur la base de la pathologie cérébrale structurelle facilement reconnaissable à l'IRM, elle doit au demeurant être classée parmi les épilepsies métaboliques structurelles.

### Etiopathogénèse toujours confuse de formes fréquentes d'épilepsie

Les immenses innovations apparues dans le domaine du diagnostic génétique, qui sont désignées par des termes, tels que *next generation sequencing*, *whole exome sequencing*, *whole genome sequencing*, *gene panel* (analyse simultanée de plusieurs gènes responsables de maladies) et *array-comparative genomic hybridization* (recherche dans l'ensemble du génome de (micro-)délétions ou duplications = *copy number variations*), ont également eu un impact sur l'épileptologie [5]. Toutes ces techniques ne permettent plus uniquement d'analyser un ou quelques gènes candidats, ce qui revient à «chercher une aiguille dans une botte de foin» et est souvent frustrant, mais elles s'intéressent à l'ensemble ou à de grandes parties du génome. Jusqu'à il y a quelques années, cela était uniquement possible avec les études d'association pangénomique (*genome-wide association studies*), qui permettaient certes de mettre en lumière par voie statistique des associations entre certaines maladies et certains marqueurs chromosomiques, c.-à-d. certains

**Tableau 4:** Syndromes génétiques avec épilepsie et autres symptômes neurologiques/neuropsychiatriques pour lesquels l'étiologie a des répercussions sur le choix du traitement. Abréviations: POLG = Polymérase Gamma, protéine codée par le génome nucléaire qui est essentielle pour l'assemblage de l'ADN mitochondrial; MERFF = Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers, souvent en rapport avec une mutation dans le génome mitochondrial; MELAS = Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, souvent en rapport avec une mutation dans le génome mitochondrial; SCN1A = gène codant pour une sous-unité du canal sodique; GLUT1 = gène codant pour le transporteur de glucose de type 1; TSC1/2 = désignations des deux gènes (avec les produits géniques tubérine/hamartine), dont les mutations peuvent être à l'origine de la sclérose tubéreuse.

Syndrome	Caractéristiques génétiques	Implication thérapeutique	Référence
Epilepsie myoclonique progressive type Unverricht-Lundborg	Le plus souvent, expansion homozygote d'un dodécamère dans le gène codant pour la cystatine B	La <i>phénytoïne</i> peut provoquer une aggravation irréversible de l'ensemble du syndrome	[10]
Epilepsies avec cytopathies mitochondriales	Par ex. mutations récessives ou dominantes dans le gène nucléaire POLG Par ex. mutations ponctuelles dans le génome mitochondrial (par ex. MERFF, MELAS)	<i>L'acide valproïque</i> peut être responsable d'une insuffisance hépatique fatale	[11, 12]
Syndrome de Dravet	Le plus souvent, mutation dominante dans le gène SCN1A	La <i>lamotrigine</i> et la <i>carbamazépine</i> peuvent entraîner une aggravation de l'épilepsie Le <i>stiripentol</i> est particulièrement efficace	[13, 14]
Epilepsie, retard mental ou dyskinésies paroxystiques induites par l'effort dans le cadre d'un déficit en transporteur de glucose de type 1	Mutations récessives ou dominantes dans le gène GLUT1	Le <i>régime céto-gène</i> est particulièrement efficace	[15]
Sclérose tubéreuse	Mutations dans le gène TSC1 ou TSC2	Le <i>vigabatrin</i> est particulièrement efficace en cas de spasmes infantiles <i>Inhibiteurs de mTOR (évérolimus, rapamycine)</i> pour le traitement de diverses manifestations de la maladie (astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes, angiomyolipomes, épilepsie [?])	[9]

segments chromosomiques, mais qui n'étaient guère capables d'identifier des altérations causales au niveau de gènes particuliers. Au cours des dernières années, différents consortiums internationaux ont tenté de percer à jour le contexte génétique soupçonné de formes fréquentes d'épilepsie en utilisant les nouvelles méthodes mentionnées ci-dessus chez un grand nombre de patients, parfois à l'aide d'une comparaison avec des contrôles. Ainsi, une étude, dans laquelle des chercheurs suisses étaient également impliqués, est par exemple parvenue à montrer que la survenue d'une épilepsie temporale mésiale avec sclérose hippocampique suite à des convulsions fébriles durant l'enfance était associée à des variants introniques dans la région du gène SCN1A, qui a déjà été mentionné plus haut en rapport avec le syndrome de Dravet [6]. En plus du syndrome de Dravet, des mutations exoniques au niveau de ce gène du canal sodique ont également été décrites en cas d'épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus. Le mystère demeure toutefois entier quant au rôle que jouent les variants introniques identifiés dans la pathogenèse de l'épilepsie temporale mésiale avec sclérose hippocampique, au même titre que l'architecture génétique complexe d'autres formes fréquentes d'épilepsie.

### Progrès dans le diagnostic et le traitement de syndromes génétiques rares avec épilepsie

En consultant la base de données *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, en anglais), il apparaît qu'au cours des dernières années, le recours aux méthodes mentionnées ci-dessus a permis d'éclaircir le contexte génétique d'un grand nombre de syndromes génétiques rares avec épilepsie (et souvent aussi retard mental). Ainsi, grâce aux nouveaux procédés de séquençage, une mutation au niveau du gène codant pour la syntaxine 1B a récemment été identifiée chez des patients atteints d'épilepsie, avec éventuellement convulsions fébriles et retard mental [7]. Etant donné que les procédés diagnostiques génétiques-moléculaires modernes permettent non seulement de détecter des mutations pathogènes mais également des variants génétiques dont la signification clinique n'est pas claire, les répercussions fonctionnelles des altérations génétiques doivent être évaluées dans des modèles d'expression correspondants. Dans l'étude mentionnée ci-dessus, cette évaluation a été réalisée chez le poisson zèbre. L'utilisation de ces nouvelles méthodes a également laissé



apparaître clairement que, pour des mutations génétiques connues depuis plusieurs années, les relations génotype-phénotype sont très complexes et peu comprises jusqu'à présent, et que le conseil génétique s'avère difficile même dans les cas où une mutation héréditaire a été mise en évidence. Ainsi, une femme qui, dans sa très jeune enfance, a souffert de convulsions néonatales bénignes familiales en raison d'une mutation au niveau d'un gène codant pour une sous-unité du canal potassique (KCNQ2), a une probabilité de 50% de mettre au monde un enfant qui soit présente le même phénotype bénin, soit est atteint d'un syndrome d'Ohtahara sévère, une encéphalopathie épileptique grave, sans qu'il n'existe de facteurs prédictifs sûrs pour la survenue de l'un des deux scénarios [8]. Ces nombreuses questions ouvertes ne peuvent toutefois pas dissimuler le fait que les connaissances ac-

quisées dans le domaine de la neurogénétique ont des conséquences sur la définition du traitement de l'épilepsie et ainsi sur des aspects pertinents pour la pratique. Le tableau 4 présente quelques-uns de ces syndromes, avec les connaissances anciennes mais également plus récentes y afférentes, ainsi qu'un renvoi à la littérature correspondante. Ainsi, il existe certaines épilepsies d'origine génétique pour lesquelles certains anti-convulsivants doivent être évités ou, au contraire, privilégiés. Il existe également des médicaments orphelins à action anticonvulsivante, qui sont uniquement autorisés pour un syndrome donné. Par ailleurs, il s'est avéré que le régime cétogène utilisé dans le cadre des épilepsies infantiles pharmacorésistantes était particulièrement efficace dans les cas d'épilepsies en rapport avec un déficit en transporteur de glucose de type 1.

La sclérose tubéreuse, qui s'accompagne souvent d'une épilepsie pharmacorésistante, d'un retard mental, d'autisme et de nombreuses autres manifestations organiques à risque de complications, est la pathologie pour laquelle le traitement déterminé par l'étiologie génétique est actuellement en train de connaître le développement sans doute le plus remarquable de ces dernières années [9]. Sur la base du mécanisme pathologique élucidé suite à la découverte de deux gènes causaux, qui fait principalement intervenir la désinhibition de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), l'effet des inhibiteurs de mTOR, qui sont déjà utilisés en oncologie et en médecine transplantatoire, a été et est encore évalué. Ainsi, il a déjà été montré que l'évérolimus était capable de réduire grandement la taille des astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes survenant fréquemment en cas de sclérose tubéreuse et de prévenir les complications (hydrocéphalie) associées. La croissance d'angiomyolipomes rénaux, qui peuvent menacer le pronostic vital avant tout en raison d'hémorragies, peut également être réprimée. Enfin, de premiers indices suggèrent que les épilepsies survenant dans le cadre d'une sclérose tubéreuse peuvent elles aussi être considérablement améliorées. Ainsi est né l'espoir que le syndrome dans son ensemble, c.-à-d. y compris les altérations cognitives et les troubles comportementaux, puisse un jour être atténué grâce à l'administration précoce d'inhibiteurs de mTOR.

## Epilepsies dans le cadre de maladies auto-immunes neurologiques

Au cours des dernières années, il est également apparu clairement qu'une partie pas encore précisément quantifiable des épilepsies pouvaient être considérées

### Description de cas

Homme de 63 ans souffrant de crises dystoniques faciobrachiales, avec anticorps anti-LG11 dans le sérum, pharmacorésistance et absence de crises après l'initiation et finalisation d'un traitement immunosuppresseur

### Anamnèse 10/10

- Après des antécédents sans particularité, survenue à partir du 8/10, et ceci plusieurs fois par jour, de crises présentant la sémiologie suivante: initialement angoisse et sensation d'oppression thoracique, suivies d'une perte de la parole et d'une sensation de faiblesse dans le bras et la jambe du côté droit, d'une durée de quelques secondes
- Les crises n'ont pas pu être réprimées par oxcarbazépine, lévétiracétam, prégabaline et phénytoïne

### Diagnostic 10/10

- Monitoring vidéo-EEG: crises toniques avec implication de tous les membres, plus prononcées à droite qu'à gauche, d'une durée d'au maximum 1 seconde. A l'EEG inter-ictal, ralentissement temporal bilatéral intermittent
- IRM: légère micro-angiopathie cérébrale
- Diagnostic infectiologique et immunologique détaillé (entre autres divers anticorps anti-neuronaux dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum): anticorps anti-LG11 dans le sérum (pas dans le liquide céphalo-rachidien)
- Recherche tumorale (y compris tomographie par émission de positons au FDG): aucune tumeur détectée

### Traitement et évolution ultérieure

- L'administration d'immunoglobulines intraveineuses, corticoïdes et azathioprine a permis de supprimer totalement les crises à partir du 1/11
- Complications: légère manie et embolie pulmonaire en rapport avec les corticoïdes
- Tests neuropsychologiques le 2/11: léger trouble des fonctions exécutives et de la mémoire antérograde verbale et non verbale
- 7/11: disparition des crises sous azathioprine et immunoglobulines intraveineuses. La pharmacothérapie antiépileptique, en dernier lieu par lamotrigine, a entre-temps pu être arrêtée sans complications
- 10/12: absence de crises sans traitement antiépileptique et sans traitement immunosuppresseur
- 1/15: bien-être persistant sans traitement spécifique

**Encadré 1:** Description synthétique d'un cas clinique.

Abréviation: LG11 = *Leucine-rich glioma-inactivated protein 1*.

comme des maladies auto-immunes, dans lesquelles des anticorps dirigés contre des épitopes neuronaux jouent un rôle pathogénique. Outre les anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires, qui surviennent le plus souvent dans un contexte paranéoplasique et sont déjà connus depuis longtemps en neurologie, les anticorps pertinents pour l'épileptologie sont avant tout ceux dirigés contre des protéines membranaires ou sécrétées en rapport avec des canaux ioniques et des récepteurs de neurotransmetteurs. Un article de revue portant sur ces maladies a été publié récemment [16]. Ces épilepsies s'accompagnent aussi souvent de symptômes neuropsychologiques, de symptômes psychiatriques, ainsi que de symptômes neurologiques sévères pouvant aller jusqu'au coma. Elles peuvent également avoir une origine paranéoplasique, même si, bien souvent, aucun indice évocateur de néoplasie n'est détecté dans le cadre d'une recherche tumorale approfondie. L'association des encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA et des tératomes ovariens revêt une grande importance sur le plan thérapeutique, car le pronostic de l'encéphalite s'améliore lorsqu'une telle tumeur parvient à être détectée et réséquée. Il est intéressant de noter que certains des antigènes pertinents dans ce contexte sont des produits géniques issus des gènes dans lesquels des mutations ont été identifiées en cas d'épilepsies d'origine génétique. Étant donné que le diagnostic d'une telle entité est d'une importance considérable pour le traitement ultérieur, qui repose alors principalement sur l'immunosuppression et dans lequel les antiépileptiques ne sont souvent que peu efficaces, l'indication d'un diagnostic sérologique correspondant dans le liquide céphalo-rachidien et le

sérum, avec recherche d'anticorps anti-neuronaux spécifiques (y compris exclusion de causes infectieuses-inflammatoires), devrait être posée généreusement, en particulier en cas de crises d'apparition récente sans pathologie cérébrale potentiellement épileptogène détectée à l'IRM. Cela est également illustré dans le cas présenté dans l'encadré 1. Chez ce patient de 63 ans, les crises dystoniques faciobrachiales, que plusieurs antiépileptiques ne sont pas parvenus à atténuer de façon convaincante, ont pu être traitées avec succès grâce à une immunothérapie à base d'immunoglobulines intraveineuses, corticoïdes et azathioprine après la mise en évidence d'anticorps anti-LGI1 et ainsi, une encéphalite limbique détruisant les tissus cérébraux a très probablement pu être prévenue, comme le suggère un travail paru peu après [17].

## Pharmacorésistance

L'étiologie de l'épilepsie, qu'elle soit génétique ou acquise, reste souvent indéterminée pour la majeure partie des épilepsies et joue aucun rôle dans le traitement ou le choix des antiépileptiques. Il convient d'initier une pharmacothérapie systémique en tenant compte, lors du choix du traitement, de la notion de « pharmacorésistance », qui avait déjà été expliquée dans l'article de revue datant de 2009 [1]. Entre-temps, la pharmacorésistance a été définie encore plus précisément par l'ILAE [18] comme l'échec de tentatives thérapeutiques adéquates avec deux pharmacothérapies antiépileptiques appropriées et bien tolérées, soit en monothérapie soit en traitement d'association, pour obtenir une disparition des crises. Cette définition implique notamment qu'une réaction idiosyncrasique à un antiépileptique particulier n'ait pas la même valeur négative en termes de pronostic thérapeutique que la persistance des crises épileptiques malgré une posologie adéquate et une bonne adhérence thérapeutique. Elle n'exige pas nécessairement l'augmentation progressive de la dose d'un antiépileptique jusqu'à l'atteinte du seuil de toxicité individuel, que l'auteur continue à pratiquer et à recommander sur la base de sa propre observation de patients qui ont uniquement été exempts de crises, sans effets indésirables intolérables, à des concentrations sériques très élevées. Cette définition doit notamment permettre d'identifier le plus tôt possible les patients souffrant d'épilepsies pour lesquelles les traitements pharmacologiques ne sont pas suffisamment efficaces mais qui peuvent être traitées avec succès par chirurgie épileptique et de leur proposer sans délai l'intervention curative. La problématique d'un nihilisme thérapeutique injustifié chez les patients considérés comme pharmacorésistants se-

**Tableau 5:** Ensemble minimal de données requises pour évaluer une tentative de traitement avec un antiépileptique d'après [18].

- Nom du médicament
- Schéma posologique et mode d'application
- Évaluation de l'adhérence\*
- Durée d'utilisation
- Fréquence des crises durant l'utilisation
- Effets indésirables (Lesquels? A quelle dose? A quel moment du traitement?)
- Ajustements de la dose en cours de traitement
- Motifs d'interruption du traitement
  - Contrôle insatisfaisant des crises
  - Effets indésirables
  - Absence prolongée de crises
  - Raisons psycho-sociales (par ex. grossesse planifiée)
  - Raisons administratives
  - Raisons financières (par ex. coûts non pris en charge par la caisse maladie)
  - Souhait du patient ou de son représentant légal, de ses proches ou de son tuteur
  - Autres raisons

\* En s'appuyant le cas échéant sur la référence [21], l'auteur recommande de comparer les concentrations sériques post-ictales et les valeurs acquises de façon routinière.

**Tableau 6:** Nouveaux antiépileptiques selon l'information professionnelle de swissmedic à la date du 31.1.2015.  
MT = monothérapie, TA = traitement d'appoint.

Nom commercial	Substance	Forme galénique	Mécanisme d'action	Indication	MT	TA
Vimpat®	Lacosamide	Comprimé pelliculé Sirop Solution pour perfusion	Intensification sélective de l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants	Crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 18 ans et plus  Expérience limitée chez les patients de >65 ans (n = 16)	Non	Oui
Zonegran®	Zonisamide	Capsule	Action sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants  Action sur l'inhibition neuronale médiée par le GABA  Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	<b>MT:</b> crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes  <b>TA:</b> crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 6 ans	Oui	Oui
Trobalt®	Rétigabine	Comprimé pelliculé	Ouverture des canaux potassiques neuronaux (KCNQ2 [Kv7.2] et KCNQ3 [Kv7.3])  Autres actions (?), par ex. augmentation des courants GABAergiques	Crises focales réfractaires au traitement avec ou sans évolution vers une crise bilatérale convulsive chez des patients épileptiques adultes (18 à 65 ans) n'ayant pas atteint une réponse suffisante ou ayant présenté une intolérance à d'autres associations médicamenteuses appropriées*	Non	Oui
Fycompa®	Pérampanel	Comprimé pelliculé	Antagoniste sélectif non compétitif des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA (acide $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques  Inhibition de l'augmentation du calcium intracellulaire induite par l'activation des récepteurs AMPA	Crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus	Non	Oui
Inovelon®	Rufinamide	Comprimé pelliculé Suspension	Modulation de l'activité des canaux sodiques, avec prolongation de leur état inactif	Crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus	Non	Oui

\* La limitation de l'indication pour la rétigabine repose sur des observations de modifications de la pigmentation de la peau, des ongles et des yeux, ainsi que sur des observations de baisse de l'acuité visuelle.

lon cette définition mais ne pouvant pas être traités par chirurgie a déjà été évoquée dans la littérature [1]. Mise à part l'administration d'autres antiépileptiques, ces patients peuvent également profiter d'une stimulation du nerf vague [19]. Enfin, il existe actuellement d'autres procédés de stimulation, comme par ex. la stimulation cérébrale profonde dans le noyau antérieur du thalamus, qui fait l'objet d'une étude contrôlée [20]. La définition de la pharmacorésistance publiée par l'ILAE contient également, en plus de la définition à proprement parler, un aspect pratique qui s'adresse non seulement au neurologue suivant un patient mais également aux médecins d'autres spécialités qui croisent la route du patient. Ces médecins doivent notamment contribuer à la documentation des informations dont le neurologue a besoin afin de pouvoir juger rétrospectivement lors d'une consultation quels effets souhaités et quels effets indésirables sont survenus chez un patient avec un médicament donné et si une pharmacorésistance est présente. A cet effet, un ensemble minimal de données (en anglais *minimum dataset*) est requis (tab. 5).

## Nouveaux antiépileptiques

Au cours des 5 à 6 dernières années, cinq nouvelles substances ont été autorisées. Quatre d'entre elles sont indiquées en tant que traitement d'appoint (dont une également en monothérapie) en cas d'épilepsies avec crises partielles; la cinquième substance est également autorisée comme traitement d'appoint uniquement pour le syndrome de Lennox-Gastaut. Elles possèdent en partie de nouveaux mécanismes d'action, mais les points d'attaque sont les protéines canalaire ou les neurotransmetteurs connus en épileptologie (tab. 6). Les premières expériences montrent que ces substances n'amélioreront pas considérablement le pronostic thérapeutique des épilepsies avec crises partielles, dont deux tiers des patients parviennent à se libérer moyennant un traitement approprié [1]. Toutefois, ces nouveaux antiépileptiques élargissent sans aucun doute l'arsenal thérapeutique et peuvent améliorer de façon sensible la situation de certains patients, en particulier lorsque les tentatives de traitement faisant intervenir les médicaments jusqu'alors autorisés ont



Correspondance:  
Dr Thomas Dorn  
Leitender Arzt  
Arzt für Neurologie, FMH  
Schweizerische Epilepsie-  
klinik/Klinik Lengg AG  
Bleulerstrasse 60  
CH-8008 Zürich  
Thomas.Dorn[at]swissepi.ch

échoué en raison d'effets indésirables et d'intolérances. En raison de la tératogénicité (y compris cognitive) de l'acide valproïque, qui a été bien documentée sur le plan scientifique au cours de ces dernières années [22], ce médicament de premier choix ne doit plus être utilisé chez les femmes en âge de procréer atteintes d'épilepsies généralisées (génétiques) idiopathiques. Il en résulte une lacune thérapeutique que les antiépileptiques commercialisés jusqu'à présent (lamotrigine, lévétiracétam) et pouvant être utilisés dans cette indication ne sont malheureusement pas à même de combler totalement.

### Perspectives

Les développements présentés ci-dessus montrent que le pronostic thérapeutique des épilepsies dites pharmacorésistantes pourra uniquement être amélioré de façon significative lorsque l'étiopathogénèse de ces épilepsies sera mieux comprise et lorsque les traitements agiront sur la pathologie cérébrale sous-jacente ou seront en mesure de prévenir l'épilepsie qui en résulte (traitement antiépileptogène). Les mécanismes d'action de ces médicaments doivent être différents de ceux des anticonvulsivants actuellement disponibles.

### Remerciements

L'auteur remercie le Professeur J. Lemke, de l'institut de médecine génétique de Leipzig, ainsi que les consortiums GenEPA et EUROEPINOMICS pour la possibilité offerte de participer aux études génétiques mentionnées dans le texte. Il adresse également ses remerciements au Professeur C. Bien du centre d'épilepsie de Bielefeld/Bethel, et au Professeur S. Rüegg et au Professeur T. Derfuss de l'Hôpital universitaire de Bâle, qui, grâce à leurs conseils, ont largement contribué à l'évolution favorable obtenue chez le patient atteint d'encéphalite à anticorps anti-LGII.

### Financement / Conflits d'intérêts potentiels

L'auteur a perçu des honoraires pour des conférences et des prestations de consultant de la part de tous les laboratoires fabriquant les médicaments cités dans l'article (anticonvulsivants et évérolimus).

### Références

- Dorn T, Huppertz HJ, Vogt H, Ganz R, Sälke-Kellermann RA, Krämer G. Diagnostik und Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2009;9:278–283.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–482.
- Krämer G, Bonetti C, Mathis J, Meyer K, Seeck M, Seeger R, Wiest D. Directives actualisées de la Commission de la Circulation Routière de la Ligue Suisse contre l'Épilepsie: Epilepsie et permis de conduire. *Forum Med Suisse* 2015;15(07):157-160.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, -Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien. Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommision der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. *Zeitschrift für Epileptologie* 2010;23:227–237.
- Dorn, Lemke, *Epilepsiebericht* 2014, in Druck
- Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain* 2013;136:3140–3150.
- Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat. Genet.* 2014;46:1327–1332.
- Serino D, Specchio N, Pontrelli G, Vigeveno F, Fusco L. Video/EEG findings in a KCNQ2 epileptic encephalopathy: a case report and revision of literature data. *Epileptic Disord.* 2013;15:158–165.
- Serra AL, Bonny O, Bürki S, Dorn T, Fuster D, Guzman R et al. Tubérose Sklerose: Pathogenese, Klinik und neue Therapieansätze. *Schweiz Med Forum* 2013;13(36):696–702.
- Berkovic SF, Cochiu J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects *Epilepsia* 1993; 34 Suppl 3:S19–S30.
- Blok MJ, van den Bosch BJ, Jongen E, Hendrickx A, de Die-Smulders CE, Hoogendijk JE et al. The unfolding clinical spectrum of POLG mutations. *J Med Genet.* 2009;46:776–785.
- Hsu YC, Yang FC, Perng CL, Tso AC, Wong LJ, Hsu CH. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome presenting as acute meningoencephalitis: a case report. *J Emerg Med.* 2012;43:e163–166.
- Brunklau A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain.* 2012;135:2329–2336.
- Chiron C. Stiripentol. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2005;14:905–911.
- Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Research* 2012;100:272–277.
- Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad. Sci.* 2014 Oct 14. doi:10.1111/nyas.12553.
- Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR et al. Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lg11 Antibody Limbic Encephalitis. *Annals of Neurology* 2011;69:892–900.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser AW, 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;51:1069–1077.
- Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R, Hoppe M, Polster T, Pannek H, Ebner A. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure.* 2010 19:264–268.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51:899–908.
- Samsonec C, Reimers A, Bräthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia.* 2014;55:125–128.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12:244–252.



Réponse photoparoxystique chez une patiente atteinte d'épilepsie myoclonique juvénile et de syndrome de DiGeorge.

### Photo de couverture

© Leigh Prather | Dreamstime.com