

# les épilepsies



par Robert Naquet<sup>1</sup>

Évoquant leurs travaux sur "les épilepsies" il n'est pas rare, aujourd'hui, que le neurologue et/ou le chercheur se voient répondre : "mais à quoi ça sert puisque l'on ne voit plus d'épileptiques, la maladie étant jugulée". Elle ne l'est malheureusement pas. Il existerait actuellement en France, environ 500.000 personnes considérées comme épileptiques (0,8 % de la population ; pourcentage analogue à celui rencontré dans les pays développés), dont 20 à 30 % seraient des épilepsies sévères ou pharmacorésistantes, reconnues comme invalidantes.

Les épilepsies sont, après la migraine, la première cause de consultation en neurologie et peuvent être un facteur d'exclusion sociale. Elles se présentent sous des formes différentes, selon l'âge, leur expression, leur étiologie, leur facteur déclenchant, leur réactivité plus ou moins bonne aux médicaments classiques, pouvant nécessiter l'apport de techniques chirurgicales de tous ordres. Certaines formes sont accompagnées de troubles, plus ou moins handicapants,

des sphères neurologique et/ou psychiatrique. Lorsque ces dernières surviennent chez le jeune enfant, elles peuvent être à l'origine de dysfonctionnements cognitifs.

Pendant des décennies on a considéré qu'il existait deux grands types de crises : les crises dites "généralisées" comme les Absences Petit Mal, certaines myoclonies et les crises Grand Mal d'emblée survenant chez des sujets ne présentant pas de lésion cérébrale connue, et les crises dites "focales" n'impliquant qu'une zone du cerveau, mais souvent secondaires à une lésion localisée. Dissociation que les progrès récents dans l'exploration cérébrale a rendu souvent discutable.

C'est à partir des années 50, que de grands progrès dans la connaissance des épilepsies ont été réalisés. Le développement de l'électroencéphalographie (EEG), son application au diagnostic des épilepsies chez l'homme et à la recherche chez l'animal a révolutionné la façon d'aborder le sujet et a entraîné toute une série de nouveaux concepts. Une crise d'épilepsie a été considérée comme le résultat d'une décharge excessive et hypersynchrone des neurones (notamment "des neurones corticaux"), alors que d'autres signalaient l'existence de

crises du "tronc cérébral" caractérisées par une désynchronisation des rythmes faisant douter de leur caractère "épileptique".

Progrès qui semblent, aujourd'hui, mineurs à côté de ceux réalisés depuis une quinzaine d'années grâce au développement de nouvelles techniques d'EEG, de la magnéto-encéphalographie (MEG), de la tomographie par émission de positons (TEP), de la spectrographie de résonance magnétique (SRM), de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sans oublier ceux apportés par la biologie moléculaire et la génétique.

Simultanément se sont développées des recherches, chez l'homme, *in vivo* ou récemment *in vitro* sur des pièces opératoires, mais surtout chez l'animal *in vivo* et *in vitro*. Chez ces derniers l'exploration a été menée (et l'est toujours) simultanément chez ceux qui présentaient spontanément une épilepsie ou chez lesquels étaient induites des manifestations paroxystiques cliniques et électrographiques plus ou moins répétitives. En se basant sur ces données diagnostiques et expérimentales nouvelles, des thérapies audacieuses ont été à l'origine d'améliorations, voire de guérisons auparavant inespérées. Les précédentes classifications et autres concepts ont été critiqués, balayés, et remplacés par d'autres dont la durée ne peut être, actuellement, évaluée.

Parmi les données les plus significatives recueillies ces dernières années on se doit de signaler :

- Les rôles respectifs du neo-cortex et du thalamus dans la genèse de la dé-

charge EEG caractéristique (pointes-ondes plus ou moins généralisées) accompagnant l'Absence Petit-Mal et le rejet, à son origine, du "centrencéphale" comme cela avait été proposé à la fin des années 50 ;

- Les régions cérébrales mises en cause dans les crises réflexes d'origine génétique, qu'il s'agisse de crises induites par la lumière intermittente chez la poule, le babouin et l'homme ; par un bruit complexe chez la poule et les rongeurs ; par un mouvement brusque associé à un "effet de surprise" chez le babouin et l'homme. Ces crises peuvent, dans une même espèce, s'exprimer par des manifestations cliniques et électrographiques paroxystiques généralisées ou focales, mais, selon les espèces et le stimulus déclenchant, elles peuvent revêtir soit un caractère EEG paroxystique "généralisé" ou focal dans une région corticale précise soit s'exprimer par une désynchronisation des rythmes signifiant leur origine au niveau du tronc cérébral.

- La façon dont se constitue une cicatrice cérébrale, notamment corticale, responsable secondairement d'une "épilepsie partielle complexe" ou encore "épilepsie temporaire" a fait l'objet de très nombreux et importants travaux. La survenue chez l'enfant de ces crises, souvent intraitables médicalement, peut avoir un retentissement cognitif d'autant plus important qu'elles ont débuté plus précocement.

Ces cicatrices "épileptogènes" ont été considérées pendant longtemps comme

<sup>1</sup> Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche honoraire au CNRS

# Épilepsies!

étant la seule conséquence d'une série de crises répétitives induites à des moments précis (effet d'embrasement) soit continues et s'organisant en un véritable "état de mal" épileptique. Ce dernier, le plus fréquent à l'origine des lésions secondaires, peut être facilement provoqué, chez l'animal, par différents types de stimulation électrique ou par une injection, par voie systémique ou par voie intracérébrale focalisée, de substances convulsivantes (acide kaïnique, pilocarpine...), ou par l'arrêt brutal d'un traitement par des substances inhibitrices. L'importance des résultats obtenus, au cours de ces vingt dernières années, par ces travaux réalisés particulièrement sur le système limbique et notamment au niveau de l'hippocampe est considérable. La démonstration a été faite de la construction au niveau local, d'une cicatrice cérébrale et à distance de nouveaux réseaux, le plus souvent, aberrants et excitateurs ; l'association de ces deux phénomènes ont été considérés comme "épileptogènes" et à la base de la plupart des épilepsies intractables. Cependant, chez l'animal, malgré l'importance qu'elle peut revêtir cette cicatrice hippocampique n'est qu'exceptionnellement suivie par des crises spontanées. Elles ne surviennent, en fait, que dans certains modèles présentant des lésions cicatricielles très larges et débordant largement l'hippocampe.

Des voix se sont élevées pour dire que ce mécanisme n'est pas le seul à l'origine de cette forme grave d'épilepsie humaine. Certains, même, considèrent que quoique l'expérimentation animale ait apporté une grande quantité de données scientifiques passionnantes, elle n'a pas encore fourni un modèle incontestable de cette épilepsie. De nombreux éléments, recueillis chez l'homme, plaident dans ce sens. Lorsqu'il existe une lésion hippocampique, sa seule ablation est, en général, sans effet bénéfique sur la survenue des crises. Si la lésion touche l'amygdala et le cortex entorhinal avoisinant, également très souvent lésés, l'ablation de l'ensemble donne des résultats plus favorables. Ces crises peuvent survenir chez des sujets sans antécédent d'"état de mal" ou chez lesquels il n'existe pas de lésion limbique. Plusieurs hypothèses ont été formulées, quant à leur origine : un traumatisme crânien mineur à la naissance, une pathologie prénatale d'origine indéterminée, une prédisposition génétique, une dysplasie néo-corticale, non encore décelable avec les techniques actuelles. Quel traitement chirurgical proposer chez ces sujets intractables médicalement ?

- L'IRM a permis de visualiser toute une série de lésions ou de malformations corticales dues à des erreurs du développement chez le fœtus. On peut citer à titre d'exemple la mise en évidence dans la région fronto-rolandique, près

de la ligne médiane de malformations corticales très focalisées à l'origine de crises généralisées, considérées comme "banales" mais répétitives malgré une thérapeutique médicale appropriée. Leur localisation faisait qu'un diagnostic précis ne pouvait être fait sans l'aide de l'IRM. L'ablation de telles lésions dans des territoires corticaux particuliers, a déjà donné des résultats intéressants. Une telle approche chirurgicale en est à ses débuts, elle pourrait devenir déterminante pour l'amélioration de certains de ces malades.

- Les progrès de la génétique ont déjà permis de diagnostiquer des formes monogéniques, portant sur une seule sous-unité d'un gène donné. Ces épilepsies peuvent revêtir l'aspect de crises généralisées plus ou moins graves chez l'enfant ou le nourrisson, ou de crises focales, notamment du lobe frontal rencontrées chez l'enfant et l'adulte. L'origine monogénique des épilepsies est malheureusement rare et elles ne correspondent, à l'heure actuelle qu'à environ 1,5% des épilepsies.

- Les progrès de la neurochimie et l'étude des rôles respectifs, selon l'âge, des acides aminés excitateurs et inhibiteurs, dans l'induction ou le blocage des crises d'épilepsie a permis la création de nouveaux antiépileptiques plus spécifiques et s'accompagnant de peu d'effets secondaires. Ces nouveaux médicaments permettent à une grande partie des épileptiques d'avoir une vie normale. Malheureusement, ce n'est pas toujours le cas, on a vu qu'il existait bon nombre de formes d'épilepsies "intractables". Il existe, de plus des sujets chez lesquels, aux lésions épileptogènes s'ajoutent

d'autres lésions cérébrales sur lesquelles le traitement antiépileptique est sans effet. Le problème de leur thérapeutique reste là aussi posé et il faut s'attendre à ce que les traitements chirurgicaux les plus sophistiqués qu'on pourrait leur proposer ne soient que palliatifs.

- Les progrès dans l'analyse non linéaire du signal électrique ont montré qu'il était possible de déceler d'avance la survenue de certaines crises. Notion qui ouvre de nouvelles perspectives, dans leur prévision et le moyen d'intervenir pour empêcher leur survenue.

Comme on le voit, et malgré tous les progrès récents obtenus par le développement des nouvelles technologies les épilepsies sont loin d'être jugulées. Les problèmes sont loin d'être tous résolus, de nombreuses inconnues persistent. D'énormes progrès restent à faire dans tous les domaines qu'il s'agisse d'une épilepsie bénigne ou d'une épilepsie considérée comme "intraitable". Le traitement de ces dernières soulève de plus d'énormes questions éthiques. Jusqu'où a-t-on le droit d'aller pour tenter d'améliorer de tels sujets ? A-t-on le droit de tout essayer afin de diminuer le nombre de leurs crises, tout en sachant que le traitement proposé n'est pas sans risque et qu'il ne les améliorera pas de façon significative sur les plans physique, cognitif et psychique ? ■