



© Andrey Popov / Dreamstime

Près d'un pour cent de la population est affecté par l'épilepsie.

Épilepsie: mise à jour et perspectives

Stigmatisation Malgré les progrès réalisés dans le traitement de l'épilepsie, des défis subsistent, notamment chez les jeunes enfants, les femmes en âge de procréer et les formes rares d'épilepsie. De nouveaux médicaments, une chirurgie innovante et une médecine de précision montrent des approches prometteuses.

Georgia Ramantani^a; Lukas Imbach^b; Barbara Tettenborn^c

^a Prof. Dr. med., PhD, Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital Zürich; ^b PD Dr. med., Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Klinik Lengg, Zürich;

^c Prof. Dr. med., Bellevue Medical Group, Ärztezentrum Seefeld, Zentrum für Neurologische Präventivmedizin und Sportneurologie

L'épilepsie est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte [1]. Près d'un pour cent de la population est épileptique – en Suisse, cela représente environ 80 000 personnes, dont environ 15 000 enfants [1]. Chez les enfants et les adolescents, l'épilepsie est la maladie neurologique chronique la plus fréquente et peut avoir un impact considérable sur le développement cognitif et la qualité de vie des enfants touchés et de leurs familles [2]. Pour un traitement optimal, il est primordial de poser un diagnostic correct en tenant compte de tous les diagnostics différentiels. Il est notamment important de distinguer les crises épileptiques des crises non épileptiques, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Outre l'examen diagnostique de

base par des neurologues ou des neurologues pédiatriques, qui doit être effectué dès la première crise, un bilan complet par des spécialistes de l'épilepsie et le rattachement à un centre spécialisé dans l'épilepsie sont indispensables pour les patientes et patients souffrant d'épilepsie difficile à traiter. L'épilepsie se soigne bien: plus de 70% des personnes épileptiques sont déjà exemptes de crises lorsqu'elles sont traitées avec le premier ou le deuxième médicament correctement choisi. Il en va autrement pour les quelque 30% de patientes et patients qui continuent à être victimes de crises malgré un traitement souvent composé de plusieurs médicaments – dans de tels cas, il s'agit d'une épilepsie pharmacorésistante [3, 4]. Après l'utilisation infructueuse de deux

médicaments anticonvulsivants (AC) correctement choisis et à des doses adéquates, des méthodes de traitement plus poussées sont disponibles, telles que la chirurgie résective de l'épilepsie, la neuromodulation ou les régimes céto-gènes.

Épilepsie: plus que de simples crises

L'épilepsie ne se limite pas à de simples crises; elle a un impact majeur sur la qualité de vie des personnes concernées à différents niveaux et augmente leur risque de mortalité. Les personnes victimes de crises récurrentes malgré un traitement présentent souvent des troubles cognitifs, tels que des troubles de l'attention, une vitesse de traitement de l'information ralentie et des limitations des fonctions exécutives [5], ainsi que des comorbidités psychiatriques, telles que des troubles de l'adaptation, des dépressions, des troubles anxieux ou des crises dissociatives [6, 7]. Pour les enfants, les jeunes adultes et les personnes actives, l'épilepsie peut avoir de lourdes conséquences sur le développement scolaire, l'activité professionnelle, l'aptitude à la conduite, la planification familiale, les conditions de logement et la sécurité économique. Le traitement des épilepsies complexes nécessite donc une prise en charge interdisciplinaire exhaustive par différentes disciplines spécialisées et implique une sollicitation accrue du système de santé. Malgré les efforts de sensibilisation, l'épilepsie reste souvent dissimulée en raison de malentendus et de la stigmatisation, qui font que les personnes concernées sont souvent victimes de discrimination.

Traitement médicamenteux chez l'adulte

Au total, il existe plus de 40 médicaments pour traiter les crises d'épilepsie, qui sont souvent combinés dans les épilepsies complexes [8]. Une prudence particulière est de mise en ce qui concerne les interactions possibles, la tolérance et les effets indésirables. Les lignes directrices actuelles recommandent la lamotrigine (LTG), ou alternativement le lacosamide (LCM) ou le lévétiracétam (LEV), en monothérapie comme traitement de première ligne des épilepsies focales de survenue nouvelle chez l'adulte [9]. En cas d'épilepsies généralisées d'origine génétique et de prédominance de myoclonies et de crises tonico-cloniques, l'acide valproïque reste recommandé comme traitement de première ligne, dans la mesure où une grossesse peut être exclue avec certitude. Les alternatives disponibles sont la LTG ou le LEV. Malgré une nouvelle réglementation sur la quote-part, l'article 52a de la LAMal sur le droit de substitution reste valable. Un changement de préparation (d'une préparation originale à un générique, d'un générique à une préparation originale ou d'un générique 1 à un générique 2) peut être dangereux pour les épileptiques et avoir de graves conséquences physiques, psychologiques, sociales et professionnelles. Il convient donc de renoncer à un tel changement chez les patientes et patients épileptiques [9]. Les AC ayant un effet inducteur enzymatique pris pendant des années peuvent réduire la densité osseuse et provoquer une ostéoporose. Pour prévenir une ostéoporose ou la diagnostiquer précocement à un stade où elle peut encore être traitée, il est recommandé de procéder à une ostéodensitométrie (DXA) chez les personnes qui prennent de tels AC depuis de nombreuses années. Depuis 2023, ces coûts sont pris en charge par l'assurance de base.

Traitement médicamenteux chez les filles et les femmes en âge de procréer

Chez les filles et les femmes en âge de procréer souffrant d'épilepsie focale, il est recommandé d'utiliser la LTG à la dose efficace la plus faible possible ou le LEV. Si ni la LTG ni le LEV ne sont envisageables, l'oxcarbazépine (OXC) à faible dose peut être envisagée. Alternativement, un autre médicament autorisé en monothérapie peut être envisagé selon la situation individuelle [10]. Les grands registres prospectifs de grossesse tels que l'EURAP (European Registry of Antiepileptic Medication in Pregnancy) ont considérablement amélioré notre compréhension des effets tératogènes des AC. Ainsi, l'utilisation du valproate (VPA) et de la carbamazépine (CBZ) a diminué chez les femmes en âge de procréer, tandis que la LTG et le LEV sont plus souvent prescrits [11]. Il en a aussi résulté une diminution des malformations majeures chez les enfants de ces patientes. La supplémentation en acide folique avant et pendant la grossesse reste importante pour le bon développement de l'enfant, bien que le dosage optimal chez les patientes atteintes d'épilepsie soit encore en discussion. Les femmes et les jeunes filles en âge de procréer sous AC devraient prendre régulièrement de l'acide folique, en particulier en cas de désir d'enfant et avant une grossesse. La Ligue Suisse contre l'Épilepsie recommande une dose de 1-3 mg par jour [12].

Les grands registres prospectifs de grossesse tels que l'EURAP (European Registry of Antiepileptic Medication in Pregnancy) ont considérablement amélioré notre compréhension des effets tératogènes des AC. Ainsi, l'utilisation du valproate (VPA) et de la carbamazépine (CBZ) a diminué chez les femmes en âge de procréer, tandis que la LTG et le LEV sont plus souvent prescrits [11]. Il en a aussi résulté une diminution des malformations majeures chez les enfants de ces patientes. La supplémentation en acide folique avant et pendant la grossesse reste importante pour le bon développement de l'enfant, bien que le dosage optimal chez les patientes atteintes d'épilepsie soit encore en discussion. Les femmes et les jeunes filles en âge de procréer sous AC devraient prendre régulièrement de l'acide folique, en particulier en cas de désir d'enfant et avant une grossesse. La Ligue Suisse contre l'Épilepsie recommande une dose de 1-3 mg par jour [12].

En 2021, un avis d'experts européens sur l'utilisation du VPA chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer a été publié. Il y est souligné que les risques associés aux crises pendant la grossesse doivent être mis en balance avec les risques tératogènes du VPA. Le VPA ne devrait pas être utilisé en première intention chez les filles de plus de 10 ans et les femmes. La tératogénicité accrue du VPA et son influence négative sur le développement cognitif de l'enfant ont conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à limiter l'utilisation du VPA aux cas indispensables et à fixer une dose maximale de 650 mg/jour. Le formulaire de confirmation d'information sur les risques, à remplir chaque année par le médecin spécialiste, est à respecter.

Chirurgie de l'épilepsie et neuromodulation

Lorsque les médicaments ne suffisent pas, les diverses approches thérapeutiques de la chirurgie de l'épilepsie offrent de nouvelles perspectives [13]. Un bilan pré-chirurgical en temps opportun peut être salvateur et améliorer considéra-

blement la prise en charge des malades [14, 15]. Les lésions cérébrales, telles que les dysplasies corticales focales, les tumeurs de bas grade ou les scléroses de l'hippocampe, sont associées à une pharmacorésistance, qui est généralement constatée tôt au cours de l'épilepsie [16]. L'objectif primaire de la chirurgie de l'épilepsie est d'identifier et d'éliminer la 'zone épileptogène', c.-à-d. la région du cerveau responsable de l'apparition des crises. La chirurgie résective de l'épilepsie est très efficace, permettant d'obtenir une disparition totale des crises dans 60–70% des cas [17]; chez les enfants en particulier, elle permet en outre d'arrêter les AC [18].

Selon les dernières recommandations de l'ILAE (International League Against Epilepsy), chaque patiente ou patient présentant une pharmacorésistance devrait être orienté(e) vers un bilan pré-chirurgical dès que la pharmacorésistance a été constatée, indépendamment de la durée de l'épilepsie, de la forme d'épilepsie (y compris encéphalopathies épileptiques), de la localisation de l'origine des crises et des comorbidités (y compris crises dissociatives) [14]. De manière générale, une tendance se dessine en faveur d'un dépistage précoce et d'interventions au cours de la maladie, car plus une intervention chirurgicale de l'épilepsie est effectuée tôt, plus les chances de disparition des crises sont élevées [19]. La chirurgie de l'épilepsie n'est plus le traitement de dernier recours, mais devrait être considérée comme une option thérapeutique «modificatrice de la maladie» [20]. Ceci vaut particulièrement dans les premières années de vie en raison, d'une part, de l'influence négative des crises d'épilepsie sur le développement cognitif et, d'autre part, de l'influence positive de la plasticité sur la réorganisation de la fonction neurologique [21, 22].

Lorsqu'une chirurgie résective de l'épilepsie n'est pas envisageable ou que les risques d'une résection sont trop élevés, divers procédés de stimulation cérébrale sont possibles. La stimulation du nerf vague et la stimulation cérébrale profonde sont bien établies dans la pratique clinique et ont fait l'objet d'études prospectives [23, 24]. Ces méthodes de stimulation visent à modifier l'activité épileptique dans le cerveau de manière à réduire la fréquence et la sévérité des crises d'épilepsie.

Épilepsies rares et médecine de précision

De nombreuses épilepsies sont associées à des maladies rares, en particulier dans les cas difficiles à traiter. Les personnes épileptiques atteintes de maladies génétiques rares présentent souvent une déficience intellectuelle, ce qui requiert une prise en charge spécifique et complique le traitement à long terme. Alors qu'environ 65% des épileptiques obtiennent une disparition des crises, ce pourcentage n'est que d'environ 40% en cas d'épilepsie et de déficience intellectuelle [25]. Outre la sévérité de l'épilepsie, les personnes atteintes d'une encéphalopathie épileptique ou développementale sont souvent exclues des études sur les médicaments, le traitement combiné étant parfois limité en raison des comorbidités. La détection précoce des effets indésirables des médicaments s'avère difficile. Une communication verbale et une capacité de coopération limitées lors des examens nécessitent un environnement de traitement interdisciplinaire.

Ces dernières années, les examens génétiques ont gagné en importance dans le diagnostic de l'épilepsie. La détection d'altérations génétiques a des conséquences majeures pour

le traitement et le conseil psychosocial des patientes et patients et de leurs familles. Cette compréhension ouvre de nouvelles possibilités pour des traitements sur mesure qui ciblent des causes génétiques spécifiques. La mise en œuvre clinique de tels traitements est toutefois encore en cours de développement. Un exemple prometteur est la thérapie par oligonucléotides antisens dans le syndrome de Dravet (variants du gène SCN1A), qui vise à réduire l'ARNm génétiquement défectueux et à augmenter la production de gènes nucléaires et de protéines. D'autres approches personnalisées sont notamment explorées dans la chirurgie de l'épilepsie et la neuromodulation. Les axes de recherche actuels visent une modélisation personnalisée du cerveau épileptique («brain twin»), basée sur des biomarqueurs neurophysiologiques, des données de capteurs pour la quantification des mouvements ou des paramètres comportementaux neuropsychologiques quantitatifs («cognitive proxies»).

Conclusion

La diversité des épilepsies et des syndromes épileptiques nécessite souvent une approche interdisciplinaire. Une sélection minutieuse des médicaments est essentielle, en particulier chez les femmes en âge de procréer. La chirurgie de l'épilepsie et la neuromodulation offrent un espoir pour les cas pharmacorésistants. Les progrès de la génétique permettent des traitements personnalisés. Les défis posés par les formes rares d'épilepsie soulignent l'importance d'une prise en charge globale et de la recherche dans le domaine de la médecine de précision. Dans l'ensemble, l'évolution est prometteuse, mais nécessite toujours une collaboration et des recherches pour améliorer la qualité de vie des personnes concernées.

Correspondance

barbara.tettenborn[at]gmail.com



Références

À consulter sous www.bullmed.ch ou via code QR



Prof. Dre méd. Barbara Tettenborn

Médecin-chef en médecine préventive neurologique et en neurologie du sport, présidente de la Ligue suisse contre l'épilepsie, présidente de Woman in Neurology



Prof. Dre méd. Giorgia Ramatani, PhD

Responsable du département EEG/Épilepsie et Neuropédiatrie, ainsi que médecin-chef de la Neuropédiatrie, EEG/Épileptologie et Chirurgie de l'épilepsie à l'Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich



PD Dr méd. Lukas Imbach

Directeur médical du Centre suisse de l'épilepsie à la Clinique Lengg à Zurich, ainsi que vice-président de la Ligue suisse contre l'épilepsie