



**Bernard
Esambert**

ÉDITORIAL

L'actualité de l'épileptologie est fournie en cet automne 2009.

Il y a d'abord la mortalité liée à l'épilepsie : il faut en parler car elle est supérieure à celle de la population générale, essentiellement chez les patients pharmaco-résistants. Mais nous manquons cruellement de données épidémiologiques fiables. C'est pourquoi, sous l'autorité de Pierre Jallon, vice-Président de la Fondation, et grâce à un "réseau sentinelle" coordonné par le Docteur Marie-Christine Picot, nous allons affiner nos connaissances sur ce thème pour prévenir, diagnostiquer et favoriser une meilleure communication entre les médecins et les familles endeuillées.

Des troubles dépressifs accompagnent souvent des épilepsies pharmaco-résistantes. Dans ce domaine en pleine évolution des idées nouvelles apparaissent. Mais, selon le Professeur Bertrand de Toffol, on a surtout besoin d'une meilleure coopération entre neurologues et psychiatres face au patient.

Enfin une bonne nouvelle : tous les sports (sauf à risques) peuvent être pratiqués par les patients à épilepsie bien contrôlée et aucune activité sportive ne peut déclencher une crise d'épilepsie. Si l'on ne peut aller jusqu'à imiter notre amie Marion Clignet six fois championne du monde, on a le droit de faire ce que nos capacités nous permettent.

Qu'on se le dise.

Mortalité et épilepsie

Quels sont les risques ?

Quelles sont les solutions ?

Faut-il en parler ?

Pourquoi un numéro de Recherches et Perspectives sur la mortalité ? Parce que les patients souffrant d'épilepsie ont un taux de mortalité supérieur à celui de la population générale. Cette surmortalité touche essentiellement les patients ayant une épilepsie partielle pharmacorésistante chez qui les morts soudaines inattendues dans l'épilepsie (SUDEP) représentent une des causes principales de décès, en lien direct avec la présence d'une crise d'épilepsie.

Les causes et les circonstances des décès de patients épileptiques restent mal connues et les études épidémiologiques sont encore trop peu nombreuses. Pour ces raisons, médecins, chercheurs, associations ont décidé que cette question cruciale, mais souvent occultée, serait un axe prioritaire de recherche et d'action.

Dans ce numéro, nous donnons la parole à plusieurs spécialistes. Le Docteur Pierre Jallon nous présente les chiffres de la surmortalité et les facteurs de risques. Le Docteur Philippe Ryvlin nous explique ce qu'est la SUDEP et les mesures de prévention à mettre en œuvre pour prévenir les risques. Le Docteur Bertrand de Toffol aborde les troubles du comportement associés à l'épilepsie, comme la dépression, et pouvant conduire au suicide. Un chercheur fondamentaliste, Benoît Martin, nous parle du fonctionnement d'un réseau regroupant des équipes qui étudient la surmortalité des patients épileptiques par des approches expérimentales. À travers son témoignage personnel, Madame Bernadette Larquier fait entendre la voix des familles endeuillées, apportant une contribution indispensable à la réflexion sur ce sujet sensible.

Pour montrer l'importance qu'elle attache à cette problématique, la FFRE a choisi de soutenir, à hauteur de 90 000 euros sur deux ans, un projet portant sur la mise en place d'un réseau national de surveillance des décès des patients atteints d'épilepsie. La lauréate, le Docteur Marie-Christine Picot nous présente les objectifs de ce projet et les résultats attendus.

Les chiffres de la mortalité et les facteurs de risques



Le Docteur Pierre Jallon était responsable de l'Unité d'Epileptologie Clinique et d'EEG de l'hôpital

cantonal de Genève. Il est président honoraire de la Ligue Française contre l'Epilepsie (LFCE) et vice-président de la FFRE.

MHB. Par quel moyen peut-on évaluer la surmortalité chez les patients épileptiques, en particulier ceux souffrant d'une épilepsie sévère ?

Dr PJ. On dispose d'un premier outil qui est le **taux de mortalité** qui mesure le nombre de décès survenus pendant une durée donnée rapporté au nombre de patients épileptiques observés. Mais l'indice le plus fiable est le **ratio standardisé de mortalité** (rapport entre les décès observés dans une population de malades et ceux attendus dans la population générale). Si ce rapport est supérieur à 1, on parle de **surmortalité**. Rapporté à la population des patients épileptiques, cet indice est 2 à 3 fois supérieur au reste de la population. Cette surmortalité est surtout observée chez les patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante pour lesquels il est alors

5 fois supérieur à celui de la population générale.

Ces chiffres mettent en évidence une notion très importante : le risque de décès varie considérablement avec le type d'épilepsie. Par exemple, le risque de mort soudaine inattendue dans l'épilepsie (SUDEP) n'est que 1.2 dans la population des patients épileptiques mais il atteint plus de 3 chez les patients ayant une épilepsie pharmacorésistante.

MHB. Quelles sont les causes de cette surmortalité ?

Dr PJ. Ces causes sont nombreuses et rentrent dans plusieurs catégories. Certaines causes sont intimement liées à l'origine de l'épilepsie comme des infections ou des tumeurs bénignes ou malignes. D'autres peuvent être la conséquence de crises survenues dans des circonstances dangereuses et ayant entraîné noyades, brûlures ou encore chutes malencontreuses. Certains décès sont directement liés à la survenue des crises, comme l'état de mal épileptique (succession ininterrompue de crises, trop souvent liée à un arrêt intempestif du traitement). La SUDEP est en rapport avec un arrêt cardiaque, au cours d'une crise, dont les mécanismes ne sont pas encore élucidés. Enfin, les suicides sont plus nombreux chez les patients épileptiques que dans le reste de la population.

MHB. Tous les patients épileptiques ne sont pas concernés par la surmortalité. Connait-

on des facteurs de risques qui font que certains d'entre eux sont plus exposés ?

Dr PJ. Il en existe plusieurs mais je citerai avant tout le manque d'observance du traitement. Ensuite, le risque de mort subite est plus élevé dans les cas d'épilepsies qui ne répondent pas aux médicaments antiépileptiques et dans les formes sévères d'épilepsies avec crises partielles complexes. On a aussi noté un lien entre le décès et la survenue d'un état de mal ou d'une crise généralisée dans l'année précédente. D'autres facteurs de risques ont été identifiés comme l'existence de crises nocturnes, la présence de troubles psychiatriques. Enfin, les patients masculins, jeunes adultes sont plus à risques si leur épilepsie est mal contrôlée par le traitement.

> La surmortalité n'existe que dans un groupe très minoritaire d'enfants.

MHB. Y a-t-il une surmortalité chez les enfants épileptiques ?

Dr PJ. Contrairement à l'adulte, chez l'enfant, les décès non accidentels mais liés à des crises sont exceptionnels. La surmortalité n'existe que dans un groupe très minoritaire d'enfants qui souffrent à la fois d'épilepsie et de retard mental. Parmi eux, ceux qui sont les plus exposés sont ceux qui souffrent d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ou syndrome de Dravet*.

MHB. L'intérêt porté à la surmortalité des patients épileptiques s'est affirmé ces dernières années mais il faut sans doute continuer à se donner les moyens de mieux connaître et combattre ce problème dramatique ?

Dr PJ. La France manque cruellement de données épidémiologiques. C'est une des raisons pour lesquelles la FFRE a décidé de financer un ambitieux projet de Réseau sentinelles qui permettra d'évaluer avec certitude le ratio standardisé de mortalité et certains facteurs de risque de mort, en particulier la SUDEP, véritable drame dans les familles endeuillées et véritable challenge de l'épileptologie moderne. ■

* Voir Recherches et Perspectives mai 2009

> Cette surmortalité est surtout observée chez les patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante.





La SUDEP

mort soudaine inattendue dans l'épilepsie

MHB. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste la mort soudaine inattendue dans l'épilepsie (SUDEP) et nous dire si elle a un lien direct avec la survenue d'une crise ?

Pr PR. Par définition, une mort soudaine inattendue dans l'épilepsie est un décès qui n'est pas lié à une cause reconnue tels qu'un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire ou toute autre maladie ou encore un accident, quel qu'en soit la nature, ou un suicide. Il s'agit donc d'un décès soudain dont la cause est inexplicquée et pour lequel on envisage un lien avec la survenue d'une crise. Ce lien a été étayé essentiellement chez des patients pour lesquels cet évènement brutal a été observé par des témoins. Dans ce cas, il a été rapporté la survenue d'une crise partielle ou généralisée dans les minutes précédant le décès. Nous verrons par la suite que le lien entre les deux, c'est à dire le mécanisme physiopathologique qui mène au décès, n'est pas encore connu. Mais ce que l'on sait, en revanche, c'est que dans leur grande majorité, voire dans leur totalité, les SUDEP surviennent dans les suites immédiates d'une crise et en sont donc la conséquence.

MHB. Où en est-on dans la connaissance des mécanismes qui interviennent pendant ou juste après la crise et qui pourraient être responsables du décès ?

Pr PR. Trois grands mécanismes sont évoqués. Premier mécanisme : un trouble du rythme cardiaque, que ce soit une pause cardiaque, ce qu'on appelle une asystolie ictale, ou au contraire une hyperactivité désordonnée du cœur, de type une fibrillation ventriculaire ou torsade de pointe. Cette première possibilité semble cependant extrêmement rare sur la base des données actuellement en notre possession. Deuxième mécanisme : une détresse respiratoire qui va conduire à l'hypoxie du cerveau et n'entraîner que dans un second temps l'arrêt cardiaque. Cette détresse respiratoire peut être liée à deux phénomènes, à savoir une obstruction des voies aériennes supérieures ou une apnée cen-

trale. Si la morsure de langue conduisant à une obstruction de la trachée est extrêmement rare, il est plus fréquent qu'un patient se retrouve la tête dans son oreiller en phase post-critique et s'étouffe ainsi avant de reprendre conscience. Les apnées dites centrales seraient quant à elles en rapport avec un dysfonctionnement critique ou post-critique des régions du système nerveux contrôlant la respiration. Ce deuxième mécanisme est à présent étayé par beaucoup de données, et il s'agit probablement du mécanisme principal qui mène aux SUDEP. Enfin, le troisième mécanisme évoqué n'est pas très clair. Le terme anglo-saxon est celui d'"*Electrical cerebral shutdown*" que l'on peut traduire par "*arrêt électrique cérébral*". Cela correspond à l'observation d'un tracé EEG post-critique totalement plat qui ne récupère pas, conduisant à l'arrêt des fonctions vitales en quelques minutes. Le mécanisme en reste encore obscur.

MHB. Est-ce que des informations utiles à une meilleure compréhension des SUDEP ont pu être apportées par des personnes présentes au moment du décès ?

Pr PR. Le médecin et la famille peuvent rarement apporter des éléments déterminants dans l'urgence d'un tel drame. En revanche, quelques cas de SUDEP intervenus dans des unités de monitoring (avec enregistrements EEG et ECG) ont été décrits dans la littérature médicale, quatre au total à ce jour. Nous les avons récem-

> Dans leur majorité, les SUDEP surviennent dans les suites immédiates d'une crise et en sont donc la conséquence.



Le Professeur Philippe Ryvlin est neurologue. Il exerce au sein du Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Épileptologie, et de l'Institut des Épilepsies de l'Enfant et de l'Adolescent (IDEE) aux hospices civils de Lyon.

ment rassemblés dans un article de revue sur le sujet¹. À la suite de cet article nous avons lancé, il y a deux ans, une étude sur ce sujet à l'échelle européenne puis maintenant mondiale. Il s'agit de l'étude MORTEMUS (pour Mortality in Epilepsy Monitoring Unit Study). Elle a déjà permis de réunir 12 cas de SUDEP ainsi que des cas d'arrêt cardio-respiratoire post-critique mais qui, fort heureusement, ont pu être sauvés grâce à des mesures de réanimation immédiate. On dispose donc actuellement d'une vingtaine de dossiers informatifs qui devraient nous aider à comprendre un peu mieux les mécanismes conduisant aux SUDEP.

MHB. Est-ce que certains examens courants comme l'EEG et ECG pourraient révéler des anomalies qui seraient des "signaux d'alerte" permettant d'anticiper les risques de SUDEP ?

Pr PR. En ce qui concerne l'EEG, aucun élément prédictif n'a été mis en évidence. Concernant l'ECG, on a évoqué le rôle potentiel d'anomalies de la variabilité du rythme cardiaque, mais sans que cette hypothèse soit pour l'instant démontrée. Dans l'immédiat, je répondrais donc malheureusement non à votre question. Il y a cependant des facteurs de risques de nature clinique, tel le fait de souffrir de crises nocturnes, de crises généralisées, et d'être un adulte jeune. Ces facteurs de risques ne constituent pas pour autant des signaux d'alerte.

MHB. Est-ce que le recours à la chirurgie pour les patients pharmacorésistants permet de réduire le nombre de décès directement liés à la survenue d'une crise ?

Pr PR. On l'espère. Cela a été dit par certains, non retrouvé par d'autres. Mais le problème principal est qu'il est possible que les patients qui sont à risque de SUDEP soient ceux chez qui la chirurgie ait le plus de chance d'échouer pour des raisons complexes qui tiennent à la localisation de l'origine des crises dans le cerveau. En tout état de cause, c'est une hypothèse que l'on ne peut pas rejeter. Mon sentiment personnel est que la chirurgie sauve probablement des vies mais peut-être moins qu'on pourrait l'espérer à partir des études anglo-saxonnes publiées sur ce sujet. En revanche, nous avons la chance, en France, de bénéficier de techniques nous permettant d'obtenir des résultats chirurgicaux globalement meilleurs que dans beaucoup d'autres pays. Nous sommes notamment en capacité d'opérer des épilepsies difficiles touchant les régions dites péri-sylviennes qui sont probablement celles à plus fort risque de SUDEP. Il est ainsi possible que la chirurgie de l'épilepsie "à la française" soit la plus apte à prévenir du risque ultérieur de SUDEP, mais cela reste à démontrer. D'une façon plus générale, je veux insister sur le fait que la chirurgie, quand elle est indiquée, doit être réalisée précocement. Même si l'on n'est pas encore certain qu'elle sauve des vies, ni le cas échéant dans quelle proportion, la chirurgie reste le moyen le plus efficace de guérir et d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'épilepsie partielle pharmaco-résistante. Il y a malheureusement encore énormément de retard dans l'accès des patients à la chirurgie.

MHB. Nous avons évoqué plus haut des facteurs de risque. À l'opposé, y a-t-il des facteurs de prévention ?

Pr PR. Il y en a très peu aujourd'hui qui puissent être considérés comme validés. Le facteur de prévention le plus efficace est de s'assurer que le patient a bénéficié des meilleurs soins : qu'il a reçu un diagnostic correct, un traitement adapté, en un mot qu'on lui a donné les meilleures chances de contrôler son épilepsie. Si l'épilepsie est contrôlée, alors le risque de SUDEP devient extrêmement faible. Voilà le premier point. On sait hélas que dans de nombreux pays, y compris en France, il

> Il est possible que la chirurgie de l'épilepsie "à la française" soit la plus apte à prévenir du risque ultérieur de SUDEP.

existe encore un fossé entre la prise en charge optimale et celle dont bénéficie une grande partie des patients. Le second point porte sur la bonne adhérence au traitement. Il semble que les patients qui ne suivent pas bien leur traitement, qui l'arrêtent de manière impromptue se mettent eux-mêmes dans des conditions de dangerosité. Il est donc crucial de rappeler à ces patients qu'il y a lieu de bien suivre leur traitement et que les crises de sevrage peuvent être associées à un risque vital chez certaines personnes. Enfin, des travaux suggèrent que la mise en place d'une surveillance nocturne chez les patients à risques, notamment ceux présentant de nombreuses crises généralisées nocturnes, pourrait être une initiative pertinente. C'est une mesure qui n'est pas simple à appliquer et qui ne peut pas être mis en place chez tout le monde en raison des effets néfastes potentiels sur le plan sociopsychologique. Lorsqu'elle est indiquée et acceptée par un jeune adulte vivant chez ses parents, on peut utiliser une alerte de type "Baby phone". Un autre conseil est d'utiliser, à la place des oreillers traditionnels, des coussins conçus pour éviter l'étouffement grâce à leur structure aérée. Pour l'instant, les mesures préventives reconnues efficaces s'arrêtent là.

MHB. Le thème "Épilepsie et mortalité" est maintenant un axe prioritaire de recherche pour la communauté médicale. Pouvez-vous nous donner un exemple qui illustre cet engagement ?

Pr PR. Pour rester dans la lignée de la question précédente sur les facteurs de prévention, nous avons été financés cette année pour lancer le premier essai thérapeutique de prévention chez l'homme à travers un PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) et un appel d'offre combiné de l'INSERM et de la Direction de l'Hospitalisation. L'étude prévue, en réponse à ces deux appels d'offre, s'appuie sur des notions démontrées chez la souris, où l'augmentation

du taux de sérotonine dans le cerveau permet d'éviter des arrêts respiratoires post-critiques conduisant habituellement au décès de l'animal. Le traitement à l'essai est bien connu, puisqu'il s'agit de la fluoxétine (Prozac), utilisé depuis longtemps comme antidépresseur, et dont l'action consiste précisément à augmenter la sérotonine. Mais il a d'autres vertus et en l'occurrence, dans l'épilepsie, un effet salvateur modeste sur les crises. Ce n'est donc pas un médicament dangereux pour les patients épileptiques, et on ne prend aucun risque à le tester. Quant aux résultats attendus, soyons prudents, il s'agit d'un essai pilote. Il y a malheureusement beaucoup plus de déceptions que de succès lorsque l'on teste de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications, et les meilleures idées aboutissent rarement. Pour autant, il est fondamental de se donner les moyens de réaliser un tel essai thérapeutique vu l'urgence du problème, et l'absence de toute autre proposition thérapeutique.

MHB. Existe-t-il d'autres initiatives qui donnent des raisons d'espérer que des progrès vont être faits dans la compréhension et la prévention des SUDEP ?

Pr PR. En parallèle des projets de recherche thérapeutique dont nous venons de parler, nous menons une autre étude qui réunit tous les grands centres français d'épilepsie. Ce PHRC intitulé "REPOMSE" s'intéresse aux facteurs de risques de SUDEP notamment ceux de nature respiratoire. Une autre action importante vient d'être financée par la FFRE. Notre communauté médicale s'est ainsi donnée les moyens de mener des actions exemplaires en terme de partenariat de recherche entre les différents centres de professionnels, leur représentant, la Ligue Française contre l'Épilepsie (LFCE), les associations de patients et la FFRE. Le soutien financier de la LFCE et de la FFRE a d'ailleurs joué un rôle déterminant. Je suis très optimiste quant aux résultats attendus de ces différentes actions et je pense que notre pays est en capacité de jouer un rôle de leader dans ce domaine de recherche médicale pour les années à venir. ■

1. Lancet-Neurology, vol 7 (11) novembre 2008.

LEXIQUE

EEG : électroencéphalogramme
ECG : électrocardiogramme.



Troubles du comportement associés à l'épilepsie



Le Professeur Bertrand de Toffol est Professeur de Neurologie au CHU de Tours, Chef du Service de Neurologie et Neurophysiologie.

MHB. Les personnes épileptiques présentent-elles plus de troubles du comportement et de troubles psychiatriques que la population générale ?

Pr B de T. Oui et Non. Je vais vous expliquer cette réponse de normand en prenant l'exemple de la dépression mais pour cela, je dois d'abord faire un petit détour. Les épilepsies sont très variées et il n'est pas possible de tout regrouper dans une catégorie unique. On ne peut pas généraliser. En étant très schématique, on peut dire que 70% des personnes épileptiques verront leurs crises contrôlées par les médicaments et que, dans cette catégorie, il n'y a pas plus de troubles dépressifs que dans la population générale.

Je vous rappelle au passage que la **prévalence** du trouble dépressif est de l'ordre de 5 à 8% dans la population générale et que donc une épilepsie contrôlée et une dépression peuvent co-exister sans pour autant que la première soit responsable de la seconde. Par contre, les 30% de patients atteints d'une épilepsie pharmacorésistante, c'est à dire pour lesquels les crises persistent en dépit du traitement, vont avoir statistiquement plus de troubles dépressifs que la population générale. On estime que l'**incidence cumulative** dépasse 50%, ce qui veut dire que la moitié de ces patients aura à un moment ou à un autre de sa vie une dépression caractérisée. Quand on considère les patients atteints d'une épilepsie pharmacorésistante à un instant donné, avec les outils statistiques modernes, on s'aperçoit que certains d'entre eux, deux ou trois ans avant, voire même plus tôt dans leur passé, ont probablement eu une dépression passée inaperçue. Entendons nous bien : passée inaperçue veut dire que le diagnostic n'a pas été porté mais que le patient a néanmoins subi une

> On commence à comprendre que les relations entre la dépression et l'épilepsie s'exercent dans les deux sens.

intense souffrance psychique pendant plusieurs semaines.

J'ai fait la distinction entre épilepsie contrôlée et épilepsie pharmacorésistante mais on ne peut pas se contenter de ces deux catégories : il faut tenir compte de la localisation de l'épilepsie, des traitements, de beaucoup d'autres facteurs et finalement, chaque cas est un cas particulier. En dépit de cette complexité, la dépression est une affection qu'il faut savoir repérer pour deux raisons principales : d'une part parce que sa présence altère significativement la qualité de vie du patient, d'autre part parce qu'elle comporte un risque spécifique de suicide.

MHB. Sait-on pourquoi les patients épileptiques présentent plus fréquemment des troubles de ce type ?

Pr B de T. Pour s'en tenir à la dépression, on commence à critiquer les explications tradi-

> On a besoin d'une collaboration meilleure entre neurologues et psychiatres pour étudier ensemble nos patients.



tionnelles qui consistent à penser qu'elle survient toujours en réaction aux difficultés de la vie, dont on sait qu'elles sont plus importantes chez une personne épileptique. C'est faux : on commence à comprendre que les relations entre la dépression et l'épilepsie s'exercent dans les deux sens. Des chercheurs américains ont montré que l'existence d'une dépression augmentait significativement le risque d'apparition de crises épileptiques et que l'inverse était vrai, les crises récurrentes favorisant la dépression. Cela veut dire qu'il y a un fondement biologique commun, certains vont même jusqu'à soutenir qu'il pourrait s'agir d'un même désordre primaire qui s'exprimerait sous deux formes différentes. Vous voyez comme les concepts évoluent. Bien sûr, on est encore loin de comprendre la nature profonde des relations mais on a quelques idées, notamment à partir du métabolisme de la **sérotonine**. Ce domaine est en pleine évolution. Le risque de suicide est également abordé de manière nouvelle. La gravité potentielle de la dépression est liée au risque de suicide, nous l'avons dit, mais il semble, d'après une énorme étude « cas témoin » menée au Danemark, que le risque de suicide soit doublé dans l'épilepsie même en l'absence de toute dépression ou plus largement de maladie mentale. De plus, le fait de faire des tentatives de suicide chez une personne qui n'est pas épileptique augmente son risque ultérieur de développer une épilepsie. Comme vous le voyez, grâce à l'épidémiologie, on commence à voir les questions autrement. Des idées nouvelles émergent également à partir des traitements. Certains médicaments pourraient donner des idées suicidaires, d'autres favoriser l'apparition d'une dépression. A l'inverse, certains antiépileptiques régulent l'humeur et préviennent les rechutes dépressives. La situation est donc compliquée et difficile à schématiser.

MHB. Existe-t-il des médicaments pour les patients épileptiques déprimés ou anxieux qui soient compatibles avec les traitements antiépileptiques ?

Pr B de T. Le principe thérapeutique de base est que, quand un patient est traité pour son épilepsie par un antiépileptique, on peut lui donner tout autre psychotrope dont il aurait

besoin, y compris les antidépresseurs et les neuroleptiques, quelle que soit leur classe thérapeutique. Ceci est un principe général qui demande bien évidemment à être adapté au cas de chaque patient. À titre d'exemple, on peut citer une étude récente qui a comparé un traitement à la sertraline (un antidépresseur qui prolonge l'action de la sérotonine) à un traitement non médicamenteux de la dépression dans l'épilepsie et qui a montré qu'il n'y avait pas de contre-indication à la prise de sertraline par les patients épileptiques.

MHB. Existe-t-il, à côté de la dépression, des troubles mentaux spécifiques de l'épilepsie ?

Pr B de T. Oui, très clairement. Il existe plusieurs exemples mais le plus frappant est celui des psychoses post-ictales, c'est-à-dire celles qui suivent les crises avec une chronologie très particulière. Un sujet qui présente une **épilepsie focale** pharmacorésistante depuis plusieurs années va faire un jour une salve de crises, récupérer son état antérieur, puis brusquement faire un délire aigu qui va durer une semaine et s'arrêter. Un tel trouble ne se voit que dans l'épilepsie.

MHB. Sur quel point souhaitez-vous insister en conclusion ?

Pr B de T. On a vraiment besoin d'une collaboration meilleure entre neurologues et psychiatres pour étudier ensemble nos patients. Le plus regrettable est que les auteurs anciens avaient bien vu les relations particulières qui existaient entre certains troubles psychiques et certaines formes de crises épileptiques et puis les spécialités de neurologie et de psychiatrie ont été séparées pour le malheur des patients ! Je suis un ardent partisan d'une meilleure formation des neurologues, surtout des épileptologues, à la psychiatrie, mais ce n'est pas simple à mettre en place. C'est probablement parce que j'ai une double formation, de neurologue et de psychiatre, que je suis sensibilisé à ces questions. Mais il faut absolument que les neurologues s'intéressent à ces questions pour mieux soigner les personnes épileptiques. ■

LEXIQUE

Prévalence : nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné, rapporté à la population générale.

Incidence cumulative : nombre de nouveaux cas d'une maladie particulière (exemple la dépression) qui surviennent dans une population à risque (exemple les patients épileptiques pharmacorésistants) pendant une période donnée.

Sérotonine : neurotransmetteur qui joue un rôle important dans les états émotionnels.

Épilepsie focale : épilepsie due à un processus qui n'implique qu'une zone limitée du cerveau ou foyer.

Le réseau épilepsie expérimentale



Benoît Martin est Chargé de Recherche CNRS. Il est membre de l'équipe « Dynamique des systèmes neuronaux dans l'épilepsie et la cognition » (INSERM U 642, Université Rennes 1). Son activité de recherche porte sur les aspects génétiques des épilepsies et les troubles secondaires associés à cette maladie. Ces recherches s'appuient sur des expériences conduites sur des modèles animaux tels que la souris et le rat. Il s'intéresse tout particulièrement à deux formes d'épilepsies : l'épilepsie-absences et l'épilepsie du lobe temporal, forme d'épilepsie qui est la plus réfractaire à tout traitement. Son équipe participe au Réseau Epilepsie Expérimentale créé à l'initiative de la Commission scientifique de la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE).

MHB. Pouvez-vous nous expliquer les principaux objectifs du Réseau Epilepsie Expérimentale ?

BM. On ne connaît pas bien les mécanismes qui font qu'une personne décède soudainement à la suite d'une crise d'épilepsie (SUDEP voir articles précédents). Diverses hypothèses sont envisagées et celles qui ont actuellement la faveur des cliniciens et des chercheurs sont les hypothèses cardiaques, respiratoires et métaboliques, cette dernière mettant en cause les échanges énergétiques tels que ceux faisant intervenir le glucose ou l'oxygène. La communauté scientifique a pris conscience récemment qu'il fallait accentuer la recherche sur la mortalité liée à l'épilepsie. Dans ce but, un réseau de chercheurs fondamentalistes s'est mis en place sous l'égide de la Ligue Française contre l'Epilepsie. Son objectif est d'améliorer la compréhension des mécanismes à l'origine de cette surmortalité au moyen d'approches expérimentales basées sur l'étude de modèles animaux. Ce réseau fonctionne en parallèle avec le Réseau Sentinelle National qui réunit cliniciens et épidémiologistes et entretient avec lui d'étroites collaborations.

MHB. Quelles sont les caractéristiques des équipes qui composent ce réseau ?

BM. Les équipes composant le réseau appartiennent à la communauté scientifique épileptologique. Elles disposent de plusieurs modèles animaux souris et rats de convulsions et de crises d'épilepsie destinés à faire progresser la compréhension de la surmortalité liée à l'épilepsie. Ces équipes répondent à cinq critères : compétence, attrait pour la thématique, appartenance à un laboratoire travaillant sur l'épilepsie, travaux déjà engagés sur le sujet et

expression spontanée du désir de collaborer. Le réseau expérimental regroupe des chercheurs issus de six unités scientifiques (CNRS ou INSERM) réparties dans cinq villes françaises dont on peut résumer ainsi la thématique principale : Montpellier (aspects cardiaques), Marseille (modèles animaux, aspects génétiques), Nice (expression des protéines), Lyon (aspects respiratoires), Rennes (modèle animal et aspects génétiques).

MHB. Sur quels modèles animaux vont être menées les expériences ?

BM. Le réseau utilise trois modèles expérimentaux : deux modèles génétiques chez la souris et un modèle d'épilepsie induite chimiquement chez le rat. Le premier modèle génétique est constitué de deux types (ou lignées) de souris dont le patrimoine génétique est quasiment identique. Suite à une injection de toxine, les deux lignées de souris développent des convulsions généralisées tonico-cloniques mais les souris d'une des deux lignées survivent aux crises alors que celles de l'autre lignée meurent. Un des projets est de comprendre pourquoi une lignée survit : quelles sont ses caractéristiques sur le plan respiratoire, cardiaque, métabolique ?

Le deuxième modèle génétique est constitué d'une souris dont un gène ne s'exprime plus. Cette souris possède des caractéristiques faisant d'elle un modèle potentiellement intéressant pour l'étude de la surmortalité liée à l'épilepsie car on observe chez ces animaux des apnées et des troubles de la réponse à la sérotonine, neurotransmetteur qui pourrait jouer un rôle important dans la mortalité des patients épileptiques (voir entretiens Dr Ryvlin et de Toffol).

Le troisième modèle est un modèle d'épilepsie du lobe temporal. Il est obtenu en injectant un produit chimique (la pilocarpine) à des rats. Ce modèle est caractérisé par une période de latence d'environ deux semaines pendant laquelle l'animal ne présente pas de crise spontanée suivie de l'apparition des crises. Certains rats (10 à 20%) meurent spontanément pendant la période de latence ou pendant la période avec crises, sans que l'EEG ne révèle d'anomalie particulière. Ce modèle est donc important pour étudier d'autres facteurs que la crise pouvant avoir conduit à la mort par exemple une détresse respiratoire et/ou un arrêt cardiaque.

MHB. Pourquoi est-ce important de fonctionner en réseau ?

BM. Tous les membres du réseau ont la conviction que la meilleure stratégie repose sur la mise en commun des modèles et des techniques qui caractérisent chaque équipe. Aucun modèle animal n'est un outil parfait mais chaque modèle a ses atouts et un potentiel propre. Ce potentiel sera pleinement exploité en faisant « circuler » les modèles entre les équipes dont les expertises sont complémentaires. Travailler en réseau c'est aussi échanger des résultats et provoquer des discussions.

Dans un premier temps la démarche expérimentale sera descriptive et aura pour but de caractériser les aspects respiratoires et cardiaques chez les modèles. Dans un deuxième temps, si une hypothèse s'impose par rapport aux autres, on recherchera des explications physiologiques et, parallèlement si c'est pertinent, on recherchera des gènes responsables. On voit combien il est important de travailler en relation avec les réseaux de recherche clinique car des hypothèses sur des causes génétiques de certains syndromes épileptiques humains pourraient être vérifiées sur les modèles animaux. ■

Parler sans tabou



Madame Bernadette Larquier est membre de la commission Mortalité de la Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE). En 2004, à la suite du décès soudain de sa fille Aurélie âgée de 22 ans, elle a découvert une terrible réalité : certaines formes d'épilepsie sont difficiles à diagnostiquer, à stabiliser et on peut mourir d'une épilepsie. A travers ce drame, elle a pris conscience que la surmortalité associée à l'épilepsie était un sujet tabou dont les patients et leur entourage n'étaient pas informés. Elle a constaté qu'il n'y avait pas de structure pour accueillir et écouter les familles endeuillées. Elle a alors décidé de s'engager pour faire changer les choses.

Nous lui donnons la parole pour qu'elle témoigne de son expérience douloureuse et nous présente ses idées sur les actions à entreprendre en termes d'information, de dialogue, de prévention.

MHB Doit-on parler au patient et à son entourage du risque de mortalité associé à l'épilepsie ?

Mme B L. Tout comme l'épilepsie, la mort n'a aucun bénéfice à être cachée. On ne l'attrapera pas parce qu'on en parle, elle vient par surprise. Communiquer sur les décès n'a pas d'intérêt en soi car c'est la vie qui nous intéresse. Si rien ne peut être fait pour la personne décédée, beaucoup est encore possible pour la personne atteinte d'épilepsie et c'est l'affaire de tous : patients, entourage, professionnels, associations.

Tout le monde pense à la mort, mais personne n'ose en parler. Et à mes yeux le moment est venu qu'on apprenne à en parler simplement sans tabou. Il y a cinq ans on me disait "Il ne faut pas en parler, nous ne sommes pas prêts" ! Maintenant, je constate que la situation évolue, on en

parle un peu dans les groupes de paroles, sur les forums. Les professionnels aussi en parlent entre eux et lors des conférences grand public.

Aujourd'hui, il faut informer naturellement du fait qu'il y a des décès liés à l'épilepsie, car il est important de savoir que cela reste exceptionnel. Il est très rassurant, pour les personnes et l'entourage touchés par la maladie et pour les endeuillés ou les futures personnes endeuillées de dire que des équipes de cliniciens et de chercheurs s'interrogent sur ces décès, qu'ils essayent de les comprendre dans l'espoir d'en diminuer le nombre. Parler de la mort, ce n'est pas pour autant empêcher une personne de vivre mais, bien au contraire, c'est lui permettre de prolonger sa vie dans un meilleur confort, de la responsabiliser dans ses choix de vie. Vous informez bien un petit enfant des risques de la route, à pied, en

voiture et cependant vous ne l'empêchez pas de vivre. Et un jour, même s'il a tout respecté, il peut mourir. La mort c'est notre contrat de vie.

MHB. Comment voyez-vous, idéalement, les échanges avec le neurologue ?

Mme B L. Il faut oser dire ses angoisses face à la maladie et poser ses questions. C'est avec son médecin que le patient doit avancer sur sa maladie, aidé de son entourage. Il vaut mieux s'adresser à son médecin qu'à un forum sur internet. Il faut que le patient évite de poser ses questions sur un forum qui n'est pas médical car les réponses sont souvent inadaptées à son cas, elles sont parfois fausses et peuvent être dangereuses.

Le patient attend tout du neurologue et pourtant, tout ne peut pas venir de lui car il ne peut tout savoir, notamment certaines manifestations de la maladie dont

le patient ne lui fait pas part. Il faut garder à l'esprit que les neurologues sont aussi des êtres humains et que la mortalité reste, pour eux comme pour nous, un sujet difficile. Ils sont là pour soigner et craignent d'augmenter l'angoisse des patients en évoquant les risques mortels. Pourtant, ils sont prêts à en parler si les patients le demandent.

À eux de faire comprendre à leur patient qu'ils sont ouverts et disponibles pour aborder aussi ce côté de la maladie. Et au patient et à son entourage de dire s'ils veulent entendre et jusqu'où ils le peuvent.

Il est important, lors de ces échanges, que le médecin comprenne comment se manifeste la maladie de façon à aider son patient à construire ses règles personnelles de sécurité, adaptées à son épilepsie, à sa vie. La personne peut cacher certaines manifestations pour minimiser sa maladie, mais ne doit pas minimiser sa sécurité. Moi, je pense qu'il faut informer et chacun fait ses choix de vie.

L'information doit être simple, discrète, prudente, non alarmiste, mais sans cacher les choses. Elle doit être adaptée car chaque patient est unique, en fonction de son épilepsie, de son histoire et de ce qu'il peut intégrer.

MHB. L'entourage du patient disparu détient des informations précieuses sur le vécu de la maladie et les circonstances du décès. Comment ces informations peuvent-elles être recueillies puis partagées ?

Mme B L Longtemps après un décès on refait l'histoire, en cherchant en permanence tout ce que l'on aurait pu faire pour ne pas en arriver là. Cette remise en question est une source inépuisable d'idées à exploiter. Mais il faut pour ça un lieu d'écoute et j'évoquerai plus tard l'importance des groupes de paroles. J'ai constaté que si elle trouve une oreille, si elle est en confiance, la personne endeuillée parle, elle donne tout pour que personne d'autre ne connaisse cette souffrance terrible causée par la perte. C'est très libérateur de laisser venir des choses emprisonnées depuis des années, des choses que parfois l'on n'a pas osé dire au neurologue.

Plus on parlera de la mortalité liée à l'épilepsie, plus on aura des retours d'informations. Cela peut aussi se faire au travers de

> Ne pas provoquer ce que l'on craint mais susciter ce que l'on souhaite.

questionnaires pour ceux qui ne peuvent pas parler de leur deuil en groupe. Personnellement, j'ai construit un questionnaire afin d'avoir le plus d'informations pour représenter au mieux les personnes endeuillées. La plupart des gens répondent et donnent leurs idées. Ils me disent tous combien il est difficile de remuer ce passé mais ils me remercient ensuite car ils espèrent que la mort de leur proche servira peut être à éviter d'autres décès.

MHB. Informer est essentiel mais n'y a-t-il pas beaucoup à faire sur la prévention ?

Mme B L. Beaucoup ! Je dirais, presque tout est à faire vis-à-vis du patient comme de l'entourage. Le premier risque n'est-il pas le manque de communication, le manque de circulation de l'information ? Le diagnostic doit être fait le plus rapidement possible et il faut que la prévention démarre dès l'annonce du diagnostic, sous forme d'une information détaillée sur les risques. Bien sûr, de même qu'on ne peut pas uniformiser le traitement, on ne peut pas uniformiser la prévention et chaque cas est un cas particulier. Mais, en règle générale, il faut une communication active sur la sécurité et l'hygiène de vie de la personne atteinte d'épilepsie et sur les moyens d'éviter les décès d'origine accidentelle. Les situations à risques doivent être clairement identifiées, sans tabou, en particulier auprès des jeunes : dit-on assez clairement à ceux qui ne prennent pas leur médicament pour pouvoir sortir en boîte ou être comme les copains, combien ils se mettent en danger ? Il faut améliorer la détection et la prise en charge des troubles dépressifs, afin d'éviter les tentatives de suicide. Tout cela devrait figurer sur les sites des différentes associations mais, dans ce domaine, nous sommes en retard par comparaison avec certains sites étrangers où des onglets spécifiques renvoient à la prévention.

MHB. Quelles sont les actions que vous souhaiteriez voir mettre en œuvre, avec l'aide des associations, tant de professionnels que de patients ?

Mme B L. Il y a déjà des actions en place. Il faut persévérer et les faire vivre sur le long terme. Depuis 5 ans les choses ont bien évolué et les professionnels et les associations ont la volonté d'avancer. L'action du Réseau Sentinelle, le recueil des données et leurs analyses devraient permettre de mettre en place d'autres actions.

Vis-à-vis de la personne atteinte d'épilepsie, il faudrait qu'elle soit mieux soutenue au moment où elle accueille le diagnostic et que cette annonce soit accompagnée d'une éducation au traitement, à la prévention. Il faudrait qu'il y ait dans chaque grande ville un groupe de paroles où les personnes, avec l'aide d'un neurologue et d'un psychologue spécialement formé, expriment leurs angoisses et posent leurs questions.

Je dis parfois qu'il faut une Ecole de l'Épilepsie pour traduire ma conviction qu'il faut informer et provoquer des échanges. Pourquoi ne pas mettre dans les salles d'attente des « supports » rédigés par des spécialistes qui seraient une base pour faciliter les discussions entre familles et professionnels ?

Vis-à-vis de la personne endeuillée, il faut mettre en place des réseaux de soutien. Dans l'attente de réseau, un numéro d'appel et une adresse mail spécifique seraient une première étape. Cela suppose de former les bénévoles des associations et pour l'instant, rien n'est en place dans ce sens. L'information manque et un opuscule sur la mortalité liée à l'épilepsie serait très utile ainsi qu'un livret spécifique pour soutenir les personnes endeuillées.

En synthèse, je dirais que la communication autour de toutes les facettes de l'épilepsie est primordiale entre les patients et les professionnels de santé et elle sera facilitée par la formation des personnels de santé, le développement de la chirurgie, la création de plateaux techniques performants, la création de supports facilitant les échanges, la mobilisation et la volonté de tous.

Pourquoi la FFRE n'organiserait-elle pas un colloque sur ce sujet ?

J'aimerais conclure avec une phrase d'Aurélien qui résume bien à mes yeux l'esprit dans lequel nous devons tous nous mobiliser : *"ne pas provoquer ce que l'on craint mais susciter ce que l'on souhaite"*. ■



Les objectifs du réseau sentinelle

MHB. Pouvez-vous nous résumer les objectifs du réseau sentinelle dont vous êtes la coordinatrice ?

Dr MCP. Les causes et les circonstances de décès de patients atteints d'épilepsie sont encore mal connues. Les études **épidémiologiques** sur la surmortalité liée à l'épilepsie restent trop rares. Face à ce constat, des médecins et divers groupes de réflexion se sont mis d'accord sur la nécessité d'amplifier les recherches dans ce domaine. La mise en place du réseau est une réponse à ce besoin. Il permettra de recenser les décès survenus dans la population des patients épileptiques, de décrire les causes et les circonstances des décès et de mieux connaître les attentes et les besoins des familles endeuillées.

MHB. La mise en place du réseau suppose la participation de nombreuses personnes aux compétences variées. Qu'en est-il exactement ?

Dr MCP. Effectivement, la mise en place d'un réseau national repose sur la mobilisation d'un grand nombre d'équipes médicales et de personnes aux compétences multiples. En premier lieu, ce réseau passe par l'implication des centres d'épileptologie et des neurologues. Pour cette raison, la première étape du projet a été de désigner dans chaque région deux médecins correspondants : un neurologue adulte et un neuropédiatre, soit une cinquantaine de médecins. Mais ce maillage doit être encore plus fin et ces correspondants devront s'appuyer sur les réseaux de soins existant déjà entre neurologues du secteur libéral et médecins généralistes. Le but est que les décès survenant dans la population des patients souffrant d'épilepsie soient répertoriés sur l'ensemble du territoire

Ce réseau doit également faire appel à des spécialistes d'autres disciplines : des cardiologues qui s'intéressent eux aussi aux morts soudaines inexplicables, des médecins anatomo-pathologistes, des chercheurs en génétique et recherche fondamentale, des psychologues pour faciliter le lien avec les familles et leur apporter un soutien, des médecins épidémiologistes pour réaliser l'étude et assurer le travail de coordination qui est fondamental dans le cadre d'un projet aussi vaste.

Quant aux associations de patients, elles jouent un rôle important dans le relais de l'information auprès des familles endeuillées et dans le dialogue entre médecins et familles. La possibilité de pouvoir rencontrer d'autres personnes ayant perdu un proche atteint



Le Docteur Marie-Christine Picot est médecin épidémiologiste. Elle est responsable de l'Unité "Recherche Clinique et Epidémiologie" du CHU de Montpellier et fait également partie de l'équipe "Génétique des maladies neuropsychiatriques" de l'unité INSERM U 888 "Pathologie du système nerveux : recherche épidémiologique et clinique". Son projet de recherche, qui porte sur la mise en place d'un réseau sentinelle national destiné à recenser l'ensemble des décès des patients atteints d'épilepsie et sur l'étude des facteurs de risque des SUDEP chez l'adulte et l'enfant, a reçu le soutien financier la FFRE. Elle nous présente les objectifs et les méthodes de ce projet.

d'épilepsie est l'une des principales motivations de la mise en place de ce réseau.

MHB. Quelle est l'originalité de votre projet de recherche sur les facteurs de risque de SUDEP ?

Dr MCP. La recherche de facteurs de risque de SUDEP dans le cadre d'une étude cas-témoin repose sur un principe assez simple. Il s'agit de comparer deux groupes : celui des "cas", ici les patients décédés de SUDEP et celui des "témoins", qui sont ici des patients avec épilepsie. Nous avons choisi de réaliser une enquête cas-témoin appariée, ce qui signifie qu'à chaque "cas" inclus nous devons inclure un ou plusieurs "témoins" ayant des caractéristiques communes avec le cas. Cet appariement permet de "gommer" l'effet de certains facteurs de risque déjà connus (par exemple l'âge) qui pourraient masquer l'effet de facteurs de risque plus spécifiques. Une première originalité de notre étude est donc d'avoir associé les cas et les témoins sur le degré de sévérité de l'épilepsie (pharmacorésistante ou non) et le type d'épilepsie (**Idiopathique** ou non). En effet, dans les études précédemment réalisées, la plupart des facteurs de risque de SUDEP identifiés étaient aussi des facteurs directement reliés à la sévérité de l'épilepsie. On peut alors se demander si ces facteurs n'ont pas masqué des facteurs plus spécifiques de SUDEP mais plus difficiles à mettre en évidence.

La seconde originalité est que nous étudierons des facteurs de risques qui n'étaient pas pris en compte jusqu'à présent, tels que des antécédents familiaux de mort subite, des facteurs génétiques, des antécédents personnels susceptibles d'orienter vers les mécanismes responsables des SUDEP (troubles cardiaques, troubles du sommeil) ou encore certaines interactions médicamenteuses.

MHB. Sur quels critères seront constitués les groupes "cas" et les groupes "témoins" ?

Dr MCP. Pendant la durée de l'étude, les "cas" seront composés de tout patient présentant

une épilepsie et décédé d'une SUDEP qu'elle soit certaine, probable ou possible. À chaque cas inclus, nous inclurons trois témoins appariés sur l'âge, l'ancienneté de l'épilepsie, le type d'épilepsie et le degré de sévérité de l'épilepsie. La région géographique ou le centre prenant en charge le patient pourra être la ou le même si le recrutement des témoins le permet.

L'existence du registre **GRENAT**, qui est une base de données nationale rassemblant les caractéristiques cliniques sur plusieurs milliers de patients avec épilepsie, devrait permettre de trouver des témoins correspondant à ces critères. Mais cette base de données ne couvre pas encore l'ensemble du territoire national et c'est là qu'intervient également le neurologue correspondant du réseau qui pourra identifier des témoins et les solliciter pour participer à l'étude.

MHB. Quelle méthode sera employée pour que les renseignements recueillis sur chaque cas soient aussi complets que possible et puissent être comparés entre eux ?

Dr MCP. Nous avons élaboré une fiche de recueil standardisée afin d'obtenir les mêmes informations sur les cas et les témoins. Une information concernant ce recueil de données sera bien sûr faite auprès des familles des patients décédés et des patients témoins.

Les questions portent sur l'âge, le sexe, le mode de vie du patient (travail, sommeil, entourage familial...), ses antécédents personnels (problèmes cardiaques, troubles du sommeil...), ses antécédents familiaux (mort subite...). Ces données seront recueillies auprès du médecin traitant et du neurologue et, si nécessaire, auprès de la famille du patient. Les caractéristiques précises de l'épilepsie et les traitements seront également recueillis. Ces données seront principalement obtenues auprès du neurologue du patient et du centre d'épileptologie. Enfin, pour les patients décédés, les informations sur les circonstances exactes du décès sont recueillies auprès du médecin traitant,

éventuellement du médecin urgentiste ou du médecin de service du centre spécialisé. Si les informations obtenues auprès des acteurs médicaux ne sont pas suffisantes pour établir la cause du décès, un psychologue, spécialement formé, prendra contact avec la famille à distance suffisante du décès pour solliciter un entretien. Cet entretien permettra aussi d'être à l'écoute des familles et d'estimer leurs besoins en termes de soutien psychologique et d'information sur les causes potentielles du décès.

MHB. Quels résultats peut-on attendre de cette étude et sur quelles perspectives pourrait-elle déboucher ?

Dr MCP. Notre espoir est, à terme, de mieux connaître les causes et les circonstances des décès des personnes atteintes d'épilepsie mais aussi les facteurs de risque de décès ce qui pourra nous amener à dépister des patients à risque. La principale retombée de cette étude est d'améliorer la prévention des décès liés à l'épilepsie. Certaines mesures de prévention, finalement assez simples, sont déjà connues, la plus importante étant le respect du traitement antiépileptique. Médecins et proches du patient ne doivent pas hésiter à rappeler les risques qu'entraîne un traitement mal suivi ou abandonné. Il faut éviter les interactions entre médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité du traitement antiépileptique. Il est également recommandé de dépister d'éventuels dysfonctionnements cardiaques chez tout patient présentant une épilepsie. D'autres études ont déjà montré par ailleurs qu'une surveillance nocturne du patient épileptique, par exemple la présence d'une personne dans la chambre ou un système simple de monitoring, était un moyen de réduire le risque de SUDEP. Nous espérons que le réseau et l'étude des facteurs de risque qui y est adossée fourniront des données nouvelles qui élargiront la gamme des mesures de prévention.

Un autre objectif est de favoriser la communication entre les médecins et les familles endeuillées pour être en mesure d'apporter à ces familles une information simple, juste et adaptée. Tant le réseau que l'étude vont être l'occasion de travailler avec les neurologues sur la façon d'aborder le risque de mortalité lié à l'épilepsie avec leur patient et, lorsqu'un décès survient, de savoir comment dialoguer avec les proches. ■

LEXIQUE

Épidémiologie : étude de la fréquence des maladies, de leur répartition dans la population, des facteurs de risque et des décès liés à cette maladie.

Épilepsie idiopathique : épilepsie qui n'est pas due à une lésion ou à une autre maladie mais qui a une cause génétique probable et ne s'accompagne pas d'autres symptômes que les crises d'épilepsie.

GREMAT : Groupe du Registre National de l'Epilepsie. Voir Recherches et Perspectives mai 2009.

Epilepsies et sports : une partie jouable ?

Les Journées Nationales de l'Epilepsie (JNE) font partie d'un projet global de l'International League Against Epilepsy (ILAE) et de l'International Bureau for Epilepsy (IBE) et ont pour but d'informer le grand public sur la maladie et de lutter contre les idées préconçues encore trop souvent associées à l'épilepsie. Les JNE 2008 ont eu pour thème "Epilepsies et Sports". Première étape de ce projet ambitieux : le football, sport populaire et accessible aux épileptiques et le développement d'une relation de partenariat avec la Fédération Française de Football. D'autres actions, avec d'autres activités sportives doivent être organisées dans le futur. Les JNE 2008 ont rencontré un franc succès puisque 93 matches de football ont été disputés dans la France entière. Les joueurs, amateurs ou professionnels, ont arboré des T-shirts aux couleurs des JNE. De nombreux bénévoles, représentant les professionnels ou les patients, ont distribué les dépliants "Epilepsies et sports" et relayé l'information. Des chaînes de télévision ont offert des espaces publicitaires. Dans un même désir de démystifier l'épilepsie et de lutter contre l'exclusion, l'ILAE et l'IBE ont soutenu une initiative française pour l'organisation d'un événement sportif international à l'occasion du 28e Congrès International sur l'Epilepsie à Budapest en juin 2009. Cet événement, organisé en partenariat avec l'UEFA, s'est déroulé en Suède où des matches regroupant des joueurs épileptiques et des professionnels ou anciens professionnels ont eu lieu avant le coup d'envoi de deux demi-finales du Championnat d'Europe des moins de 21 ans. L'épilepsie était à l'honneur de la page d'accueil du site internet de l'UEFA pendant plusieurs jours.



Le Professeur Alexis Arzimanoglou, membre de la commission des Affaires Européennes de l'ILAE et président de la Ligue Française contre l'Epilepsie (LFCE), nous parle de l'intérêt de cette initiative et nous expose, plus largement, les avantages que la pratique sportive apporte aux patients épileptiques.

MHB. Pour beaucoup, pratiquer un sport alors qu'on est épileptique semble impossible. Est-ce que cette idée reçue est justifiée ?

Pr AA. Elle n'est absolument pas justifiée. Premièrement, il faut bien faire la distinction entre la cause éventuelle d'une épilepsie et l'épilepsie elle-même. Oui, il y a des maladies neurologiques caractérisées entre autres symptômes par la présence de crises d'épilepsie qui entraînent des handicaps moteurs ou intellectuels pouvant empêcher un individu à apprendre ou à pratiquer une activité sportive. Mais les crises d'épilepsie en soit ne sont qu'exceptionnellement la cause d'un empêchement à pratiquer le sport.

Une personne épileptique, si elle est intéressée par un sport, peut tout à fait le pratiquer. La question n'est pas : "Si je suis épileptique, est-ce que je peux avoir une activité sportive ?" mais tout simplement "Est-ce que, si j'ai envie de pratiquer tel sport, j'ai la possibilité de le faire ?". Après, il est vrai que le facteur important à prendre en compte est le contrôle ou pas des crises d'épilepsie par des médicaments antiépileptiques ou par la chirurgie. Quand l'épilepsie est active, c'est-à-dire

quand une crise peut survenir à n'importe quel moment, il y a des sports qui sont plus à risques que d'autres au sens où le patient peut perdre connaissance pendant l'activité sportive et se mettre en danger. Une telle situation peut se présenter s'il fait de l'escalade seul en montagne ou se baigne en mer sans compagnie avertie. Mais, encore une fois, les patients ayant une épilepsie bien contrôlée peuvent participer à pratiquement toutes les activités sportives, même si pour certaines un accompagnement est conseillé.

MHB. Est-ce que les patients épileptiques ne s'interdisent pas de faire du sport par crainte d'aggraver leur épilepsie ?

Pr AA. C'est certain. Mais je pense que cette crainte est due à un manque de connaissance du sujet par les patients, leurs familles et parfois aussi le corps médical. Aucune activité sportive ne peut déclencher une crise d'épilepsie. Au contraire, l'expérience montre que plus les patients épileptiques sont concentrés sur une activité sportive ou autre qui les intéresse moins ils risquent de faire une crise. C'est pendant les périodes d'inactivité, de repos ou d'ennui que les crises sont plus fréquentes. Encore une fois, le point le plus important à souligner



est le fait que les personnes épileptiques ont le droit de faire ce que leurs capacités leur permettent. Ce qui compte, c'est qu'elles aient envie d'acquérir les compétences nécessaires à la pratique d'un sport de leur choix.

MHB. Vos remarques sont encourageantes mais n'y a-t-il pas des précautions à prendre pour prévenir tous risques d'accidents?

Pr AA. Les précautions à prendre sont plus liées au sport qu'à l'activité épileptique elle-même. Je prends un exemple : pourquoi avons-nous organisé des matches de football ? Parce qu'il n'y a rien de plus sécurisé qu'un terrain de football. C'est plat, avec de la pelouse. C'est dix fois moins dangereux que la chambre des patients avec les coins de la commode ou de la table ! La même chose peut être dite pour un terrain de tennis ou de basket. Sur un terrain de foot, si vous tombez au cours d'une crise, vous ne pouvez pas vous blesser. Donc, il n'y a pas augmentation du risque.

MHB. En vous écoutant, il semble que peu de sports sont déconseillés au patient épileptique?

Pr AA. C'est bien le cas, à condition encore une fois que les crises soient contrôlées par les médicaments antiépileptiques. Si on écarte quelques sports extrêmes comme la plongée sous-marine, la grande majorité des activités sportives pratiquées par vous et moi est accessible aux patients épileptiques.

MHB. A-t-on idée du nombre de patients épileptiques qui pratiquent un sport ?

Pr AA. À ma connaissance, aucune étude rigoureuse n'a été menée dans ce domaine. D'autant qu'il faudrait définir ce qu'on entend par pratique d'un sport : compétition ou simple loisir ? On constate que très peu de patients épileptiques pratiquent un sport parce que leur entourage, voire même leur médecin, les découragent. Mais il y a des très bons sportifs épileptiques. Prenons l'exemple le plus connu en France, la cycliste Marion Clignet six fois championne du monde et deux fois médaillée d'argent aux jeux olym-

piques. L'épilepsie ne l'a pas empêchée d'atteindre les plus hauts niveaux de compétition et a même été une incitation à augmenter ses performances. Cependant, il ne faut pas se tromper de message : s'il n'y a pas de contre indication à pratiquer un sport il n'y a pas non plus d'obligation. Il faut simplement respecter les épileptiques comme tout être humain c'est-à-dire leur donner la possibilité de faire ce qu'ils veulent et de faire ce qu'ils peuvent. C'est finalement une pure question de droit. A partir de là, c'est comme tout ce qu'on fait dans la vie, cela devient une question de compétence. Si vous voulez exceller dans tel sport en étant épileptique, il faut vous en donner les moyens et vous entraîner comme les autres.

MHB. Un enfant épileptique peut-il faire du sport à l'école ?

Pr AA. L'enfant épileptique n'a aucune raison d'être dispensé de sport à cause de son épilepsie. Maintenant, les lecteurs du journal de la FFRE savent qu'il existe plusieurs formes d'épilepsie dont les causes sont diverses. Il est évident que si la cause de l'épilepsie d'un enfant est en même temps responsable d'un retard mental important, de troubles de la marche ou de déficit moteur alors ce sont ces difficultés là qui feront qu'un enfant ne pourra pas faire de sport mais pas les crises d'épilepsie par elles mêmes. Oui, il y a des enfants et des adultes qui ont des retards sévères et qui ne sont malheureusement pas capables de participer à une activité sportive dont ils ne peuvent pas, de surcroît, comprendre les règles.

Des milliers d'enfants guérissent de leur épilepsie soit parce que l'évolution naturelle de leur forme l'épilepsie va vers la guérison, soit parce que les médicaments antiépileptiques ou une intervention chirurgicale ont permis le contrôle des crises. Mais ces enfants ont souvent eu un tel parcours d'exclusion que la trace de cette exclusion reste plus tard dans leur vie, malgré leur guérison, et les marque plus que le fait d'avoir été épileptique. Dans de tels cas, la pratique d'un sport aurait contribué à lutter

contre ce sentiment d'exclusion.

MHB. Le choix du thème des JNE 2008 "Sports et épilepsies" et les manifestations organisées par l'ILAE et le IBE avaient donc pour objectif principal de lutter contre l'exclusion des patients épileptiques des activités sportives, exclusion qui est source d'isolement social?

Pr AA. Ce fut le cas, en effet. Nous sommes partis du constat que les activités sportives courantes sont d'un accès facile et intéressent un très grand nombre de personnes. Prenons l'exemple du foot : tout le monde peut y jouer, que ce soit dans une grande ville ou dans un village perdu au bout du monde. L'organisation de matches de foot a permis de faire passer auprès d'un large public le message que les patients épileptiques pouvaient participer à une manifestation sportive et qu'ils avaient toute leur place dans un stade. Je peux vous dire que l'expérience en Suède a été très émouvante parce que les joueurs épileptiques sont venus des quatre coins d'Europe, d'Italie, de France, de Croatie, de Serbie, de Turquie, de Grèce... Ils ne se connaissaient pas, ne parlaient pas la même langue. Ils ont formé des équipes et ont joué d'excellents matches. Ils ont donné la preuve que, quand on aime une activité, on est capable de la faire, même si on est épileptique.

MHB. En conclusion, quels sont les principaux bénéfices que les patients épileptiques tirent de la pratique d'un sport ?

Pr AA. Le premier bénéfice est celui que tout un chacun tire de la pratique d'un sport : essentiellement une meilleure santé physique et mentale. Ce point est sans doute le plus important et celui qui intéresse le plus le patient en tant qu'individu puisqu'il est en meilleure santé et gagne en qualité de vie. Le deuxième bénéfice est plus large : une valorisation de soi et une meilleure intégration sociale du patient qui doit pouvoir faire ce qu'il a envie de faire à condition qu'il en ait les capacités physiques. ■

Mouvements à la



Une équipe en partie nouvelle est désormais en place à la FFRE et a participé à la réalisation de ce numéro de Recherches et Perspectives



Emmanuelle ALLONNEAU-ROUBERTIE est directrice générale de la Fondation.



Corinne PERRET-CHOLLET et Samira EDDOUMI répondent à vos appels et suivent l'ensemble des actions menées par la Fondation

Bonne chance à **Colette VIENNOT** qui a quitté la Fondation le 31 octobre dernier.

Un appel d'offres particulièrement fructueux



François Mauguière, président du Conseil scientifique de la FFRE

L'appel d'Offres FFRE 2009 fut particulièrement fructueux. Il s'avère que la majorité des projets sélectionnés par le Conseil Scientifique après évaluation internationale par des experts extérieurs à la Fondation sont des projets de recherche clinique. Ce résultat conforme aux souhaits du Conseil d'Administration de la Fondation ne témoigne cependant pas d'un choix de politique scientifique, mais bien plutôt de la capacité croissante des chercheurs cliniciens à construire et à formuler des projets qui franchissent avec succès le barrage d'une analyse critique exigeante.

Deux projets sont cette année financés par la FFRE dans le cadre de l'appel d'offres 'Jeune Équipe' : ceux proposés par Marie-Christine Picot et Julien Jung.¹

Marie-Christine PICOT est médecin épidémiologiste au CHU de Montpellier. L'épilepsie augmente le taux de mortalité et cette augmentation est en partie sous-tendue par un risque plus élevé de mort subite inexplicée. Identifier les facteurs de risque de la mort subite pour mieux la prévenir est donc une priorité absolue de la recherche clinique sur la maladie épileptique. Le projet de Marie-Christine Picot consiste à lancer une étude épidémiologique prospective mobilisant largement la communauté médicale nationale pour individualiser la part spécifique de chacun de ces facteurs dans l'augmentation du risque de mort subite. Ce projet a reçu un financement de 90K€ sur deux ans.

Julien JUNG est Neurologue, chef de clinique au CHU de Lyon. Son projet est de valider l'apport de la Magnéto-encéphalographie (MEG) à la localisation des foyers épileptogènes chez les patients candidats à un traitement chirurgical d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante. Cette performance est-elle utile aux patients ? La MEG peut-elle remplacer les enregistrements intra-cérébraux ? Peut-elle guider l'implantation d'électrodes lorsque celle-ci est nécessaire ? Seule une étude prospective telle que celle proposée par Julien Jung évaluant indépendamment les données MEG et celles du bilan préchirurgical habituel est à même d'apporter réponse à ces questions. Ce projet a reçu un financement de 70K€ sur deux ans.

1. A noter : parmi les projets proposés au financement figurait celui de Mireille LERNER- NATOLI sur les relations entre les anomalies de la barrière entre le sang et le cerveau, dite 'barrière hémato-encéphalique', et le développement de l'épilepsie. Mais ce projet a été également primé par l'ANR pour un financement, le porteur du projet a donc opté pour le financement proposé par l'ANR.

Trois des 15 projets reçus en réponse à l'appel d'offre FFRE pour un financement de 30K€ ont été retenus, ceux proposés par Franck Semah, Pascale Quilichini et Louise Tyvaert.

Franck SEMAH est Professeur de Biophysique au CHU de Lille. Il s'intéresse depuis de nombreuses années au dysfonctionnement du système dopaminergique cérébral dans l'épilepsie. Franck Semah propose de marquer une molécule transporteur de la dopamine pour réaliser des images de la densité des neurones à dopamine chez des patients souffrant d'une épilepsie du lobe temporal. La question est d'actualité puisque la stimulation cérébrale profonde du système dopaminergique, efficace dans le traitement de la maladie de Parkinson, est actuellement testée pour contrôler les crises d'épilepsie.

Pascale QUILICHINI actuellement en stage post-doctoral dans le laboratoire du Pr Buzsaki à l'Université Rutgers dans le New Jersey rejoindra le 1^{er} Octobre 2009 l'Unité INSERM 751 à Marseille pour mener à bien un projet de recherche sur un modèle expérimental d'épilepsie du lobe temporal chez le rat. En étudiant pendant la phase de silence l'activité neuronale de l'hippocampe et du cortex entorhinal, Pascale Quilichini vise à élucider les mécanismes qui sous-tendent les troubles de la mémoire et de la cognition dans l'épilepsie du lobe temporal, forme la plus fréquente des épilepsies partielles pharmaco-résistantes chez l'Homme.

Louise TYVAERT est assistante dans le département de Neurophysiologie Clinique du CHU de Lille. Elle a effectué un stage post-doctoral dans l'équipe du Pr. Jean Gotmann au Montréal Neurological Institute où elle s'est familiarisée avec la technique de l'acquisition d'images IRM fonctionnelles cérébrales déclenchée par les activités épileptiques enregistrées par EEG.. L'utilité de cette méthode pour localiser les foyers épileptogènes avant une intervention chirurgicale à visée curative est admise, mais elle nécessite une validation par confrontation avec les données des enregistrements intracérébraux et les résultats de la chirurgie. De plus Louise Tyvaert pose l'hypothèse que les données IRMf permettront d'identifier les dysfonctionnements neuronaux à l'origine des déficits cognitifs observés chez les patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante.

Le Prix Valérie Chamailard 2009 d'un montant de 15 K€, destiné à récompenser, sous l'égide de la Fondation de France, des travaux portant sur l'Épilepsie de l'Enfant a été attribué, sur proposition du Conseil Scientifique, au Dr. Mathieu Milh.

Mathieu MILH est Neuropédiatre à l'Hôpital de la Timone au CHU de Marseille. Il se consacre à l'étude du déterminisme génétique des épilepsies graves de l'enfant. Son objectif est d'identifier les gènes responsables d'une forme d'épilepsie du nourrisson débutant avant l'âge de trois mois, qui cause un retard mental majeur et souvent un décès précoce dans l'enfance.