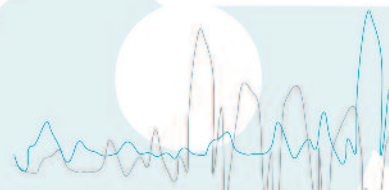




# RECHERCHES & PERSPECTIVES



LA LETTRE D'INFORMATION DE LA FONDATION FRANÇAISE POUR LA RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE - NOVEMBRE 2011

# 5

## SPÉCIAL 20 ans n°2 Bilan de 20 ans de recherches financées par la FFRE



### ÉDITORIAL

En cet automne 2011, l'actualité de la Fondation est d'autant plus vaste que ses vingt ans sont l'occasion d'établir un bilan de son activité scientifique qui a porté sur près de 70 projets **de recherche d'excellence**.

La Fondation a également souhaité se tourner vers des projets de recherche clinique pour lesquels elle a financé cinq équipements destinés à des équipes hospitalières innovantes.

Pour clôturer dignement nos vingt ans, Robert HOSSEIN, en présence de Bernadette CHIRAC, décernera les **trophées du festival de théâtre Epsilon Créations**, pour lequel auteurs et comédiens se sont surpassés pour nous transmettre leur vision de l'épilepsie.

toires pharmaceutiques, un projet de même nature sur des bases plus modestes en espérant, « Aide-toi le ciel t'aidera », rejoindre le projet initial un jour prochain.

Ce numéro est aussi l'occasion de revenir sur deux sujets auxquels s'intéressent nombre de nos lecteurs, l'**épilepsie de l'enfant** (c'est la première maladie neurologique chez l'enfant) et **les nouveaux traitements** (grâce à eux, la pharmacorésistance semble s'être réduite de 20.000 patients).

De la génétique à l'épidémiologie en passant par les modèles expérimentaux, les mécanismes des crises, les anomalies des récepteurs et de la neurotransmission, l'imagerie cérébrale et les troubles cognitifs, de nombreuses pistes ont été ouvertes qu'il convient de poursuivre avec persévérance.

Pour donner suite à notre projet infructueux de constitution d'une **importante cohorte de malades pharmacorésistants**, dans le cadre du grand emprunt de l'Etat français, la Ligue Française contre l'Epilepsie et la Fondation ont décidé ensemble de mettre en œuvre, sur leurs ressources propres et avec l'appui de labora-

Sur tous ces thèmes, n'hésitez pas à réagir. La Fondation se veut interface vigilante entre malades, cliniciens et chercheurs dans les actions qu'elle développe grâce à vous tous.

**Bernard Esambert**  
Président et Fondateur de la FFRE

### Sommaire :

- P. 1 : Edito
- P. 2 : Le point sur...
  - Les actions du CNE
  - Les 20 ans de la FFRE
- P. 3 : Mise en place d'un partenariat entre la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE) et la Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie (FFRE)
- P. 4 : Les épilepsies de l'enfant : quelles sont les priorités pour mieux les comprendre, les soigner, les prendre en charge ?
- P. 5 : *Vivre avec un enfant atteint d'épilepsie*
- P. 6 : Traiter les épilepsies : quelles avancées thérapeutiques ?
- P. 8 : *Une vie sous traitement anti-épileptique. Témoignage d'une maman de 3 garçons*
- P. 9 : Bilan de 20 ans de recherche par la Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie
- P. 10 : *Modèles expérimentaux de la maladie : 12 projets financés*
- P. 11 : *Mécanismes des crises : 11 financements*
- P. 12 : *Anomalies des récepteurs et de la neurotransmission : 7 projets financés*
- P. 13 : *Imagerie cérébrale : 9 crédits de recherche accordés*
- P. 14 : *Troubles cognitifs : 9 financements*
- P. 15 : *Epidémiologie : 3 contributions significatives de la FFRE*  
*2011 / Financer du matériel médical destiné à la recherche clinique en milieu hospitalier*
- P. 16 : L'épilepsie en France, la synthèse du CNE

## Le CNE mobilise les pouvoirs publics



Le CNE (Comité National pour l'Épilepsie : <http://www.comite-national-epilepsie.fr>), créé en 2004, est une structure fédérative qui regroupe la grande majorité des acteurs impliqués dans la prise en charge de la maladie : les associations de patients, les établissements spécialisés, les professionnels médicaux et paramédicaux, les chercheurs et la FFRE.

Ses missions principales sont de **sensibiliser les pouvoirs publics pour une meilleure prise en charge de l'épilepsie** et de faire évoluer les représentations sur la maladie au travers des Journées Nationales de l'Épilepsie (JNE).

Le CNE est l'interlocuteur naturel des pouvoirs publics. **Les choses commencent enfin à bouger.** Le CNE a obtenu en quatre mois des rendez-vous avec le secrétariat général du comité interministériel au handicap, le conseiller recherche du ministère de la santé, la conseillère chargée des plans au ministère de la santé, la DGOS, la DGS, la conseillère handicap du ministère de l'éducation nationale, le conseiller santé du ministère des solidarités, le conseiller santé au cabinet du Premier ministre. L'objectif de ces rencontres était de présenter la synthèse des besoins rédigée par le CNE (voir page 16 de ce numéro) et de demander un plan d'action national EPILEPSIES. Celui se décline en plusieurs volets : création de centres complets d'épileptologie pour faire le bilan global d'une épilepsie ; aide à la re-

cherche en épileptologie portant sur la prévention (SUDEP, pharmacorésistance) évaluation des prises en charges et collecte de données pour les chercheurs fondamentalistes ; développement des aspects "sciences humaines et sociales" ; formation des personnes concernées dans les milieux éducatifs et sanitaires. Des propositions ont été adressées à la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les « critères d'évaluation de la qualité des soins en épilepsie ». Nous informerons régulièrement les lecteurs de l'évolution des discussions et des projets.

*Bertrand de Toffol, Président du CNE,  
Emmanuelle Allonneau-Roubertie, Secrétaire générale du CNE*

## 20 ans. Et après ?



Novembre 2011. Il est - déjà ! - bientôt temps de clore cette année anniversaire de la Fondation et d'en amorcer un bilan.

Premier constat : le souhait d'amélioration du **confort moral des patients et de leur famille**, grâce à notre campagne d'affichage, a été suivi d'effets. Vous êtes nombreux, sur facebook ou par mail à nous avoir exprimé votre satisfaction et votre joie, de voir le mot **épilepsie** s'afficher notamment sur les murs du métro parisien et à l'entrée des grandes villes de France.

Dans un autre registre, cette campagne, et c'était bien l'un des buts poursuivis, a aussi **servi la cause de l'épilepsie** lorsque, sous l'égide du CNE, nous sommes allés à la rencontre des différents ministères (voir ci-dessus les actions du CNE). C'est une logique implacable : pour que les choses bougent il faut commencer à les faire bouger ; et pour se faire entendre il faut commencer par prendre la parole !

Autre effet direct de notre prise de parole offensive cette année : la multiplication des sollicitations dont nous sommes l'objet pour organiser des **événements au bénéfice de la Fondation** ; là aussi vous êtes plusieurs à avoir eu envie de suivre la dynamique enclenchée par les 20 ans et nous ne pouvons

que nous en féliciter et vous en remercier.

Ainsi, dès cet automne :

- Joyce Lévy-Green, écrivain et artiste peintre, a organisé une **exposition-vente de tableaux** au bénéfice de la Fondation, en hommage à ses deux enfants tristement victimes de la maladie.
- Le 19 octobre, Marion CLIGNET a pu remettre les bénéfices de sa fameuse « cyclosporitive » à la FFRE et une réflexion sur le développement de cette belle manifestation est d'ores et déjà en cours.
- Fin novembre, presque tous les auteurs/patients ayant relaté leur expérience de malades épileptiques participeront à une séance de **dédicace-vente** de leurs ouvrages, à Paris.
- Dans plusieurs villes de France des personnes concernées de près ou de loin réfléchissent aux moyens d'organiser des **événements musicaux, culturels, gastronomiques ou sportifs locaux**, au bénéfice de la FFRE, c'est à dire de la recherche sur l'épilepsie !

En 2012, au moins un concert et un spectacle sont prévus, toujours dans l'optique de mobiliser le public et de lever des fonds, ainsi que la réalisation d'un documentaire. Pour tous ces événements nous avons besoin de vos suggestions, de votre aide, et des sponsors que vous pourriez nous aider à démarcher.

Mais avant cela, 2011 n'est pas encore com-

plètement terminée et la soirée de gala des 20 ans de la Fondation, organisée le 12 décembre à Paris, clôturera aussi le festival de théâtre « Epsilon créations ».

Nous avons d'ores et déjà été impressionnés par la qualité des textes reçus après l'appel à auteurs lancé cet été, et réfléchissons au moyen de communiquer ces textes.

Les sélections de comédiens sont désormais en cours pour une finale que nous attendons instructive et haute en couleurs devant les membres de notre prestigieux Jury : Robert HOSSEIN, Christian RAUTH, Didier BRICE, Patrick VOLSON, François-Eric GENDRON, Valérie MAIRESSE...

Les lauréats se verront remettre des trophées réalisés spécialement et généreusement par deux artistes Isabelle PANELAS-HUARD et l'atelier de la contre-courbe, qui exposeront également leurs œuvres lors de cette soirée.

**La mobilisation et le désintéressement de toutes ces personnes témoignent du bilan sans doute le plus important de cette année anniversaire : elle a servi à créer un élan de solidarité, un mouvement réel et chaleureux de personnes qui ont remué ciel et terre pour faire réussir tous ces événements, et veulent continuer à se battre à nos côtés, au bénéfice des malades.**

C'est un grand pas en avant.

*Emmanuelle ALLONNEAU-ROUBERTIE  
Directrice générale de la Fondation*



## Mise en place d'un partenariat entre la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE) et la Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie (FFRE)

**Bernard Esambert, Président de la FFRE, et Alexis Arzimanoglou, Président de la LFCE, ont signé une convention de partenariat de 5 ans renouvelable entre leurs deux structures, vouées à l'amélioration de la prise en charge des 500 000 patients concernés par l'épilepsie en France. Le Pr. Philippe Ryvlin, coordinateur scientifique du projet, nous parle des objectifs de ce partenariat.**

### MHB. Pouvez-vous nous rappeler ce qui différencie les deux partenaires ?

**Pr. PR.** La FFRE est une **fondation** reconnue d'intérêt public. Elle est habilitée à recevoir des dons destinés à financer la recherche fondamentale et clinique sur l'épilepsie. Elle porte la parole des patients et de leurs familles et engage des actions visant à améliorer la situation des personnes épileptiques. La LFCE est une **société savante** qui regroupe des professionnels de la prise en charge des patients épileptiques (médecins, professions paramédicales et sociales). Son objectif est de favoriser les progrès dans les dimensions médicales, sociales et éthiques de l'épilepsie.

### MHB. Quel est l'objectif principal de cette convention de partenariat ?

**Pr. PR.** Il existe en France 15 centres majeurs qui prennent en charge les épilepsies de l'adulte à l'hôpital. Ces centres, pour la plupart situés dans les grands CHU, disposent de structures qui permettent de faire une expertise de l'épilepsie, d'enregistrer les crises en vidéo-EEG et, éventuellement, d'envisager la possibilité, d'un traitement chirurgical. Ils prennent en charge les cas les plus difficiles, notamment ceux qui souffrent d'épilepsies pharmacorésistantes, rebelles à tout traitement. Le premier objectif de la convention, c'est de créer un **réseau de recherche** entre ces 15 centres, grâce à la mise en place de structures qui vont définir des méthodes de travail, avec un conseil d'administration, un conseil scientifique, un comité exécutif. Le réseau recevra des moyens financiers qui lui permettront de mener des recherches cliniques.

### MHB. Quel sera le premier projet mis en place ?

**Pr. PR.** Les acteurs dans le domaine de l'épileptologie, à la suite de plusieurs réunions, ont

décidé que la priorité était de **mettre en place une cohorte\*** regroupant les patients vus dans ces 15 centres. Cette cohorte sera un « outil » pour répondre à certaines questions de santé publique primordiales, notamment celles que posent les **épilepsies pharmacorésistantes**. L'objectif est d'inclure dans cette cohorte des milliers de patients, probablement autour de 4 à 500 nouveaux patients chaque année, nombre qui va s'ajouter au fil des ans. Le devenir des patients sera suivi, leur prise en charge sera évaluée ainsi qu'un certain nombre de problèmes médicaux dont on veut mieux comprendre l'origine et les mécanismes. **Nous avons l'ambition de constituer une base de données qui n'aura pas d'équivalent ailleurs dans le monde.** Nous avons la chance d'avoir, en France, une épileptologie très performante, en particulier dans ces centres qui ont accepté de travailler ensemble. Il faut le souligner car c'est assez unique dans une discipline médicale et un pays développé. Ce réseau doit nous permettre, demain, d'être les leaders à l'échelle internationale dans le domaine de l'épileptologie et surtout de faire progresser les connaissances et le traitement de la maladie.

### MHB. Quels seront les sujets abordés dans l'étude de la cohorte ?

**Pr. PR.** Un objectif prioritaire c'est la mort soudaine inattendue dans l'épilepsie (SUDEP)\* qui peut frapper certains patients composant la cohorte, notamment les jeunes adultes. C'est un problème dramatique sur lequel nous voulons faire porter un maximum d'efforts pour comprendre, prévenir et réduire le nombre des décès. **Il y a d'autres objectifs :**

- **comprendre pourquoi les patients souffrant d'épilepsie présentent - par ailleurs - des difficultés psychologiques ou intellectuelles liées à leurs crises, à leurs médicaments.**
- **aborder le problème de l'accès aux soins et des freins que l'on rencontre aujourd'hui.**

La cohorte va fournir beaucoup de données qui n'ont encore jamais été rassemblées chez autant de patients. Ces données décriront la maladie et, notamment les crises d'épilepsie, mais les patients rempliront beaucoup d'auto-questionnaires qui renseigneront sur d'autres problèmes de santé associés (dépression, troubles

du sommeil, etc.) car ce problème de maladies associées (comorbidité) est lui aussi crucial. L'enregistrement des crises en vidéo sera complété par celui de l'EEG, l'ECG et de la respiration. Ce dernier point est rendu possible car nous avons déjà installé, dans ces 15 centres, des appareils qui mesurent l'oxygénation du sang pendant les crises. C'est un point fondamental pour mieux comprendre pourquoi certains patients vont, éventuellement, être victimes d'une SUDEP. Nous allons rassembler des données d'imagerie et constituer des banques de données numériques très riches incluant IRM, vidéo de la crise, EEG, et tous les autres éléments que j'ai évoqués plus haut. Il est aussi prévu de prélever du sang pour faire des analyses génétiques, quand la cohorte aura atteint une certaine taille. Comme certains de ces patients seront aussi opérés, il est prévu qu'à terme soit créée une banque de tissus épileptiques.

### MHB. Quels sont les bénéfices attendus pour les patients épileptiques et leurs proches ?

**Pr. PR.** Nous sommes partis sur un travail à long terme. Il faut du temps pour accumuler des données mais, d'ici 3 à 4 ans, nous devrions pouvoir fournir des analyses nouvelles et progresser dans la connaissance de certains problèmes liés à l'épilepsie. En particulier, nous devrions être capables d'apporter des données nouvelles qui se concrétiseront, au quotidien, par une diminution des SUDEP. Nous espérons pouvoir tester de nouveaux moyens de diagnostic et améliorer la précision avec laquelle on détecte les foyers épileptiques pour pouvoir opérer plus de patients et en guérir un plus grand nombre.

#### Membres du conseil d'administration Cohorte

E. ALLONNEAU-ROUBERTIE, A. ARZIMANOGLU, F. BARTOLOMEI, M. BAULAC, A. BIRABEN, F. CHASSOUX, A. CRESPEL, P. DERAMBURE, B. DE TOFFOL, B. ESAMBERT, E. HIRSCH, P. KAHANE, L. MAILLARD, C. MARCHAL, F. MAUGUIERE, J. PETIT, P. RYVLIN, P. THOMAS, L. VALTON

#### Membres du comité exécutif Cohorte

E. ALLONNEAU-ROUBERTIE, F. BARTOLOMEI, L. MAILLARD, F. MAUGUIERE, P. RYVLIN, L. VALTON

*Cohorte : population de sujets qui répondent à une définition donnée (ex : une maladie) et qui sont suivis dans le temps.  
SUDEP : voir Recherches et Perspectives, novembre 2009*

# Les épilepsies de l'enfant : quelles sont les priorités pour mieux les comprendre, les soigner, les prendre en charge ?

L'épilepsie est la première maladie neurologique chez l'enfant. On compte environ 4000 nouveaux cas par an en France chez les enfants de moins de 10 ans. Tous n'ont pas la même gravité et n'auront pas le même retentissement sur le cerveau. Certains cas bénins ayant reçu un traitement approprié ne laisseront aucune trace. D'autres, la moitié environ, peuvent avoir des répercussions sévères sur le développement intellectuel et l'insertion scolaire de l'enfant. Les épilepsies de l'enfant représentent donc un problème de santé publique de première importance, qui doit mobiliser la communauté médicale et scientifique.



Le Docteur Catherine Chiron est neuropédiatre. Elle dirige l'unité INSERM/UNIVERSITÉ 663 « Épilepsies de l'enfant et plasticité cérébrale » dans le Service de Neurologie et Métabolisme de l'hôpital Necker à Paris. Elle nous explique quels sont, à ses yeux, les domaines de recherches prioritaires pour mieux comprendre et soigner les épilepsies de l'enfant sans oublier l'amélioration de la qualité de vie des jeunes patients.

## MHB. Quel est pour vous le domaine de recherche prioritaire ?

**Dr CC.** Il faut renforcer la recherche thérapeutique faite chez l'enfant, en particulier pour les formes d'épilepsies rares et sévères pour lesquelles les médicaments développés chez l'adulte n'ont pas d'effet. Dans ces maladies, où l'épilepsie elle-même entraîne une dégradation de l'intelligence et des apprentissages, il est crucial pour l'enfant de diminuer le nombre de crises et a fortiori de les contrôler. *Développer des médicaments susceptibles d'être efficaces dans ces épilepsies là est donc à mes yeux un domaine de recherche prioritaire.*

Or, jusqu'à ces dernières années, trop peu de choses ont été faites. Les coûts de développement d'un médicament sont très élevés pour les industriels. De ce fait, ils privilégient les épilepsies de l'adulte qui touchent une plus grande population et ne s'intéressent pas aux épilepsies de l'enfant.

## MHB. Quelles sont les conséquences de cette situation ?

**Dr CC.** Les médicaments pour l'adulte étaient prescrits pour l'enfant avec plus ou moins de résultats et même, parfois, des effets adverses. A l'opposé, certains médicaments étaient interdits pour l'enfant car les études préalables n'avaient pas été faites. Dans les deux cas, c'était une perte de chance terrible pour les enfants. Pour faire changer les choses, une loi dite « Réglementation Européenne pour le développement de Médicaments Pédi-

atriques » a été édictée en 2007. Selon cette loi, l'industrie pharmaceutique a pour obligation de développer chez l'enfant tout médicament nouveau mais, en compensation des dépenses engagées, elle bénéficie de mesures incitatives comme la prolongation de la période d'exploitation d'un médicament avant qu'il ne devienne générique. Et pour donner une incitation encore plus forte, dans les pathologies où il y avait très peu de malades, il a été créé la notion de « maladie rare » et celle de « médicament orphelin », qui a un statut de développement particulier avec des durées d'exclusivité plus longues.

## MHB. Cette loi a-t-elle eu déjà des effets ?

**Dr CC.** Oui, l'industrie pharmaceutique a commencé à être intéressée. Des petites entreprises ont mis en place des partenariats avec la Recherche Publique. C'est là que les Fondations aussi peuvent apporter une aide précieuse. **Avant 2007, chez l'enfant de moins de 2 ans, il n'y avait qu'un seul anti-épileptique. Depuis 2007, 2 ou 3 autres médicaments ont commencé à être développés chez les tout petits, période capitale dans la maturation du cerveau.** Ces deux dernières années, mon laboratoire a obtenu 4 contrats européens pour ce type de recherche, directement ou en collaboration, ce qui est énorme.

**MHB. Cette recherche demande-t-elle la mise au point de méthodes de développement particulières ?**

**Dr CC.** Oui. Les essais thérapeutiques sont plus compliqués à mener chez l'enfant que chez l'adulte. En particulier, pour y inclure le moins possible de patients, on est obligé de développer des méthodes originales, innovantes : par exemple, des méthodes statistiques appropriées aux petits effectifs, des simulations et extrapolations à partir de résultats obtenus chez l'adulte. Il s'agit là d'avancées méthodologiques qui pourront ensuite bénéficier aussi aux patients adultes. C'est un domaine de recherche où l'aide de fondations comme la FFRE est très précieuse. Un autre aspect important est celui des modèles animaux. Prenons l'exemple du syndrome de Dravet. A partir de la mutation d'un gène, il a été développé un modèle de souris qui a de nombreux points communs avec la maladie chez l'homme. **Du coup, sur ce modèle, on peut étudier l'effet d'un médicament en pré-clinique, tester ses effets aggravants potentiels, étudier la mortalité, autant de choses qu'on ne peut pas faire chez l'enfant.** Toutes ces études préliminaires sont précieuses pour les patients.

Un autre point important, c'est l'étude de cohortes, en particulier pédiatriques. Cela implique un suivi longitudinal des patients, chacun étant pris comme son propre contrôle pour juger de l'amélioration ou de la dégradation selon différents traitements, différentes prises en charge ou avant et après chirurgie. Ce suivi doit pouvoir continuer même après la guérison ce qui n'est pas toujours facile à accepter pour la famille. Quand on sait qu'on participe à la recherche, c'est très différent : on participe non seulement pour soi mais aussi pour les autres.

## MHB. Ces différentes approches supposent des collaborations entre équipes ?

**Dr CC.** Bien sûr. On parle même de plus en plus de recherche « translationnelle » ce qui signifie qu'on part des informations obtenues



au lit du patient pour faire de la recherche plus fondamentale chez l'animal et vice versa. Pour avoir une *vue transversale* la plus globale et la plus utile au patient, il faut nécessairement mettre ensemble des compétences de recherches diverses et monter des projets collaboratifs, sans jamais perdre de vue que **l'objectif est de répondre aux questions pertinentes posées par les cliniciens.**

**MHB. Qu'en est-il de la compréhension des relations entre épilepsies de l'enfant et troubles de la mémoire, de l'apprentissage ?**

**Dr CC.** Même si il y a eu des progrès ces dernières années, on commence tout juste à comprendre *quels types de troubles cognitifs sont induits par les différents types d'épilepsies chez l'enfant* et comment ils altèrent les apprentissages : retentissement sur le langage, l'orientation dans l'espace, le graphisme, la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention, la socialisation avec autrui.

**De nombreux tests ont été développés, mais quels sont les meilleurs ? Peut-on mettre au point**

**des tests pour les enfants les plus jeunes ?**

Les techniques d'imagerie fonctionnelle commencent aussi à être bien adaptées à l'enfant, mais beaucoup reste encore à faire. Ces études d'imagerie cognitive sont lourdes à mettre en place : il faut étudier des enfants normaux à titre de contrôles, avoir accès à des techniques d'imagerie coûteuses, réunir des spécialistes en neuropsychologie et en traitement d'images.

Prenons un exemple : on sait qu'on apprend mieux quand il y a un support émotionnel. Une image ou un mot seront mémorisés plus facilement si ils véhiculent quelque chose de gai ou triste plutôt qu'un message émotionnellement neutre. Les patients avec épilepsie temporale ont des difficultés à reconnaître ces émotions.

Nous tentons donc d'abord d'évaluer leur trouble puis de visualiser les circuits qui sont déficitaires et ceux qui persistent, dans le but d'améliorer les apprentissages par une rééducation ciblée sur les émotions qui persistent.

**MHB. Cherche-t-on à estimer le ressenti de l'enfant qui, même quand les crises s'arrêtent, ne se sent pas guéri, y compris dans le regard des autres ?**

**Dr CC.** Maintenant, on s'intéresse vraiment *au ressenti du patient*, de la famille, des frères et sœurs alors qu'avant on s'intéressait avant tout à ce que voyait le médecin !

Maintenant, on s'interroge : même si les crises sont arrêtées, **quel va être le résultat dans la vie de tous les jours ? Quel est le bilan réel, quel est le ressenti ?** Pour répondre à ces questions, il faut s'appuyer sur des échelles, ne pas rester sur des impressions. Il faut transformer le subjectif en quelque chose de mesurable.

C'est vraiment de la recherche. Adapter les *échelles de qualité de vie* aux enfants, à l'épilepsie, aux épilepsies de l'enfant, c'est tout un pan de recherche encore très balbutiant. Cela ne paraît pas de la grande « Recherche » et pourtant, c'est capital. La FFRE, qui a déjà soutenu ce type de recherche, l'a, elle, bien compris.

## Vivre avec un enfant atteint d'épilepsie



**Je suis la maman d'un garçon, Simon, qui vient d'avoir 14 ans et à qui on a découvert une épilepsie pharmacorésistante à l'âge de 4 ans.**

C'était un enfant tout à fait normal puis sont apparues des crises nocturnes puis diurnes qui se sont révélées rapidement rebelles à tout traitement. Actuellement, les crises apparaissent à n'importe quel moment. Elles ne sont quasiment jamais précédées d'aura et sont parfois accompagnées de chutes violentes. Simon a été scolarisé normalement jusqu'au CE2, puis il a été accompagné par une assistante de vie scolaire. Ensuite, il a été orienté vers la pédopsychiatrie et, depuis 2 ans maintenant, il est dans un institut médico-éducatif (IME) spécialisé dans l'accueil des enfants épileptiques avec troubles du comportement. Il prend actuellement 4 antiépilep-

tiques par jour. Il fait essentiellement des crises nocturnes. Le souci, c'est que ce traitement supprime effectivement les crises mais qu'il entraîne beaucoup d'effets secondaires comme de l'excitation, des troubles de l'élocution, une hypersalivation, des insomnies. Si on baisse le traitement, les crises sont plus nombreuses mais les effets secondaires ne sont pas toujours diminués pour autant. On essaie de jouer entre ces deux situations. Je veux souligner que nous sommes très contents de l'IME où est Simon. Il est très bien soigné, très bien pris en charge. Le centre assure un suivi médical rapproché avec une écoute de l'enfant et des parents, des examens fréquents, des soins pluriquotidiens. On prend vraiment en compte les souhaits des parents, l'état de l'enfant. Simon s'y plaît beaucoup et nous, on l'y sent bien. Au quotidien, à la maison, ça devenait assez dur. Nous avons eu des difficultés pour trouver un centre mais nous sommes vraiment satisfaits de celui là et ça a été un soulagement pour tout le

monde. On sait que notre enfant est bien là-bas et on a beaucoup de plaisir à le recevoir le WE, puisque c'est un internat de quinzaine. C'est important de dire aux parents qui ont un enfant handicapé qu'une fois qu'on a trouvé un centre où on se sent bien, c'est un vrai soulagement.

La question que je voudrais poser aux médecins concerne l'évolution de l'épilepsie de mon fils qui est en pleine croissance : **est-ce que l'épilepsie risque d'être majorée ou de se modifier au moment de la puberté ?**

Un autre point que je souhaite aborder : **il faut donner pour renforcer la recherche sur les nouveaux médicaments destinés aux enfants avec moins d'effets secondaires. Je pense qu'il y a beaucoup d'efforts à faire de ce côté-là.**

Enfin, **il faudrait vraiment arriver à changer la mentalité des gens.** Tant que les gens n'ont pas été touchés par le handicap, ils ont des difficultés à comprendre les autres. L'intolérance des autres est parfois dure à supporter.

# Traiter les épilepsies : quelles avancées thérapeutiques ?

Une dizaine de nouveaux antiépileptiques ont été proposés ces dernières années par l'industrie pharmaceutique. La disponibilité de ces nouveaux médicaments a diversifié et enrichi la prise en charge des épilepsies mais des questions demeurent : ces médicaments ont-ils une utilité réelle pour le patient ? Sont-ils dénués de risques ? Ont-ils moins d'effets secondaires ?



Le Professeur Philippe Ryvlin est neurologue. Il exerce au sein du Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie et de l'Institut des Epilepsies de l'Enfant et de l'Adolescent (IDEE) aux Hospices Civils de Lyon. Il dirige l'équipe de recherche INSERM/CNRS TIGER, dévolue à l'étude de nouveaux traitements dans l'épilepsie. Il fait un bilan des nouveaux médicaments antiépileptiques et évoque des pistes pour de futurs traitements.

## MHB. Y a-t-il eu des changements majeurs dans le traitement des épilepsies ces 15 dernières années ?

**Pr PR.** Pour l'ensemble des patients, il n'y a pas eu de changements remarquables. En revanche, pour certains patients, les progrès ont pu être radicaux. Par exemple, une étude écossaise a montré que grâce aux nouveaux antiépileptiques le nombre de patients pharmacorésistants avait diminué de 4 %. Le gain semble modeste mais, rapporté à la France où l'on dénombre 500.000 patients souffrant d'épilepsie, cela représente de l'ordre de **20 000 patients qui grâce aux nouveaux traitements ne feront plus de crise**. Si on compare ces chiffres à ceux de la chirurgie où, sur les 400 patients opérés chaque année dans notre pays, 250 à 300 sont guéris, on se dit que ces « petits » 4 % ne sont pas négligeables. Bien sûr, le chiffre de 20 000 reste théorique car beaucoup de patients ne sont pas pris en charge de manière optimale et n'ont pas accès aux nouveaux médicaments.

L'avantage principal des nouveaux médicaments c'est qu'ils ont élargi la gamme des traitements disponibles, permettant ainsi de tenir compte du profil de réponse de chaque patient. Certains patients sont ainsi parfaitement contrôlés avec un ancien médicament et tolèrent difficilement certains produits plus

récents, alors que pour d'autres, ce sera l'inverse. **Le fait d'avoir un choix plus large permet, quand un patient ne se sent pas bien sous un traitement, d'en essayer un autre avec lequel il est susceptible d'avoir moins d'effets secondaires et/ou moins de crises.**

## MHB. Les nouveaux médicaments ont-ils moins d'effets secondaires ?

**Pr PR.** Globalement, oui. Les nouveaux médicaments sont mieux tolérés et offrent un meilleur confort de vie, surtout chez les patients bien contrôlés par un traitement simple ne comportant qu'un seul médicament.

Cependant, certains traitements récents et efficaces ont des effets secondaires non négligeables, en particulier sur les fonctions cognitives. A l'inverse, il existe d'anciens médicaments qui, prescrits à petite dose, ont très peu d'effets secondaires. Dans ce cas, prescrire un nouveau médicament n'apportera pas nécessairement de bénéfice.

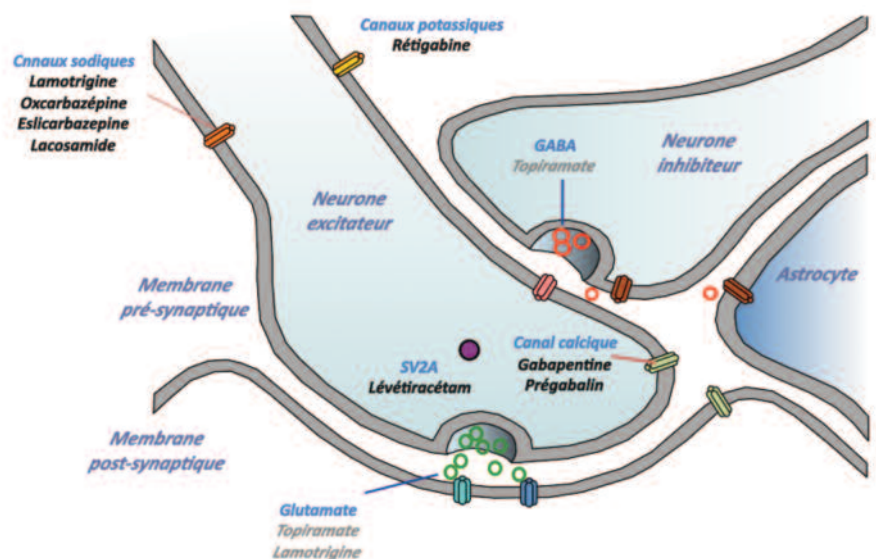
Les nouveaux médicaments ont cependant l'avantage, dans leur grande majorité, de ne pas être inducteurs enzymatiques, c'est-à-dire de ne pas agir sur le foie pour faire sécréter certains enzymes qui posent problème parce qu'ils interagissent avec d'autres médicaments.

Les nouveaux antiépileptiques sont compatibles avec, entre autres, le traitement de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, du diabète, avec certaines chimiothérapies, avec la prise de la pilule ...

## MHB. Quels sont les modes d'action de ces nouveaux médicaments ?

**Pr PR.** La plupart de ces nouveaux médicaments ont des mécanismes d'action radicalement différents des plus anciens. Parmi les cibles thérapeutiques nouvelles, on peut citer la protéine SV2A des vésicules synaptiques, les canaux calciques présynaptiques, les canaux potassiques, et certaines familles de récepteurs au glutamate. Quelques nouveaux

## Mécanismes d'action des AEs





médicaments gardent une cible classique, tel les canaux sodiques, mais agissent par un mécanisme différent.

Il faut cependant souligner que les nouveaux médicaments continuent d'avoir comme cible principale la réduction de l'hyperexcitabilité des neurones au niveau synaptique. Ils ont des mécanismes d'action différents, mais le résultat est toujours le même : « endormir » un peu le cerveau, réduire sa capacité à produire de l'excitation. Cette approche a probablement ses limites : ça marche très bien chez beaucoup de patients et puis, dans un tiers des cas, ça ne marche pas quel que soit le moyen utilisé pour réduire l'excitabilité. Cette cible n'est peut-être pas la meilleure pour l'avenir. **Si on veut être innovant, il faut réfléchir à des médicaments qui agiraient sur d'autres voies moléculaires que la seule excitabilité synaptique.**

**MHB. Pouvez-vous nous donner des exemples de pistes de recherche nouvelles?**

**Pr PR. Depuis quelques années, des travaux très innovants explorent d'autres voies moléculaires.** Une première piste est celle de l'inflammation. N'y aurait-il pas intérêt à traiter certaines épilepsies en cherchant à limiter les processus inflammatoires qui pourraient entretenir les foyers épileptiques chroniques ?

Une deuxième piste provient des travaux faits sur la sclérose tubéreuse de Bourneville. Dans cette maladie, on a mis en évidence l'activité anormale d'une enzyme appelée mTOR, qui régule la prolifération et la croissance cellulaire. Actuellement, on dispose d'inhibiteurs qui agissent sur le système mTOR et semblent efficaces pour traiter la maladie. Il n'est pas impossible que les traitements qui vont voir le jour dans le domaine de la sclérose tubéreuse de Bourneville puissent avoir un impact sur d'autres formes d'épilepsie. Des travaux pour explorer cette voie sont en cours. Ces pistes, qui sortent de la problématique de l'hyperexcitabilité, ouvrent de vrais espoirs.

Autre point : dans l'épilepsie, il n'y a pas que les crises. **Il y a aussi la dépression, les morts subites inattendues (SUDEP) pour lesquelles il faut aussi développer des traitements.**

Concernant la dépression, il est probable qu'il y ait des spécificités dans l'épilepsie et il serait souhaitable, dans le futur, de développer des antidépresseurs qui prennent en compte ces spécificités. Pour les SUDEP, il existe des pistes de traitements qui pourraient aider à les prévenir chez certaines personnes. Ces travaux portent sur le rôle de la sérotonine dans la régulation des mécanismes respiratoires. Cela fait le lien avec la dépression dans laquelle on sait que la sérotonine est impliquée. Explorer la piste de la sérotonine laisse espérer la mise au point de traitements qui, peut-être, seront efficaces à moyen terme.

**MHB. En complément des antiépileptiques, y a-t-il des avancées pour d'autres types de traitements ?**

**Pr PR.** Oui. Je prendrais l'exemple d'une étude que nous venons de lancer et pour laquelle notre équipe a bénéficié d'un financement important du Programme Hospitalier de Recherche clinique (PHRC). Cette étude, coordonnée par le Dr. Sylvain Rheims, consiste à étudier **l'impact des acides gras polyinsaturés, lipides dont font partie les oméga 3 bien connus, sur les troubles attentionnels dont souffrent beaucoup d'enfants atteints d'épilepsie.**

Les acides gras polyinsaturés jouent un rôle crucial dans la constitution des membranes cellulaires. Ils ont des propriétés extraordinaires et se sont déjà avérés capables d'atténuer les troubles de l'inattention chez l'enfant non épileptique, mais un des problèmes est de pouvoir les amener au cerveau en quantités suffisantes.

Nous avons de fait développé de nouvelles formes d'acides gras polyinsaturés, pénétrant dans le cerveau d'une manière beaucoup plus importante que les classiques oméga 3. L'action attendue de ce traitement est de favoriser une reconstitution plus efficace des membranes cellulaires permettant la restauration d'une maturation cérébrale optimale.

En effet, les troubles de l'attention chez l'enfant semblent être au moins en partie la conséquence d'une maturation cérébrale ralentie,

elle-même favorisée par des troubles biologiques portant sur le métabolisme des acides gras polyinsaturés ainsi que par les crises d'épilepsie. L'étude qui va prochainement débiter s'intéressera également aux effets des acides gras polyinsaturés de nouvelle génération sur l'épilepsie, avec l'espoir d'un bénéfice aussi à ce niveau.

**MHB. Tous les patients épileptiques peuvent-ils bénéficier des nouveaux traitements anti-épileptiques ?**

**Pr PR.** En théorie, oui. En pratique non car ils n'ont pas tous accès à une offre de soin optimale. A ce stade, je voudrais évoquer la chirurgie. Il est important de dire qu'elle progresse en qualité, efficacité et sécurité. Aujourd'hui, on peut opérer et guérir des patients qu'on n'osait pas opérer il n'y a encore que quelques années, grâce aux innovations technologiques constantes.

Même si cela représente peu de patients, il faut insister sur ces progrès qui s'adressent aux patients souffrant des épilepsies les plus difficiles. La chirurgie réussit à transformer la vie d'une majorité de ces personnes de façon radicale. **Il faut se battre pour que l'offre de soins soit moins limitée et qu'il nous soit possible d'opérer plus de patients.**

#### Liste des dix médicaments les plus récents :

- Rétigabine (GSK) \*
- Eslicarbazépine (Eisai) \*
- Lacosamide (UCB pharma)
- Rufinamide (Eisai)
- Zonisamide (Eisai)
- Pregabalin (Pfizer)
- Lévétiracétam (UCB Pharma)
- Topiramate (Janssen-Cilag)
- Oxcarbazépine (Novartis)
- Gabapentin (Pfizer)
- Lamotrigine (GSK)

\* médicaments non encore remboursés en France.

## Une vie sous traitement anti-épileptique Témoignage d'une maman de 3 garçons

Je suis épileptique depuis l'âge de 14 ans suite à une chute de vélo : fracture du crâne, coma...

Aussitôt après l'accident, j'ai été traitée quelques mois avec des barbituriques, par précaution, puis le traitement a été suspendu. Plusieurs semaines après l'arrêt de ce traitement, des crises sont survenues mais comme elles se passaient lors du sommeil, elles n'ont pas été identifiées.

Lorsqu'une crise est survenue en plein jour devant un médecin, l'épilepsie a été reconnue. J'ai été traitée de nouveau avec des barbituriques (qui abrutissent et empêchent les rêves !).

Par la suite on m'a prescrit un autre antiépileptique et avec **ce traitement régulièrement suivi, les crises ont disparu.**

J'ai pu passer mon permis de conduire.

A l'âge de 29 ans, stabilisée dans ma vie, j'ai voulu des enfants.

Les trois maternités se sont bien passées.

N'ayant pas eu de contre indication médicale par rapport à mon traitement, j'ai allaité mes trois enfants.

Je ne sens pas réellement les crises arriver même si a posteriori elles seraient plus fréquentes lors de vécus très angoissants ou stressants.

Je me sens protégée quand je suis active mais les crises ont tendance à survenir davantage lorsque je me repose ; une période de récupération est dangereuse (d'où peut être les crises de fin de sommeil).

A 49 ans, j'accepte d'autant plus le traitement qu'il ne me gêne pas.

Je me sens à l'abri des crises qui sont assez éprouvantes et humiliantes ; sans parler des dangers que la perte de contrôle peut causer à autrui (enfants, conduite automobile).

**Par rapport à ce qui m'est arrivé, je pense que je reviens de loin et que si une épilepsie**

**médicalement guérie est la seule conséquence, cela aide à accepter un traitement, même à vie : c'est un prix minime pour avoir une vie normale.**

Malgré tout, depuis quelques années, j'ai des problèmes dentaires tels que déchaussement des dents, attaque des gencives, de la mâchoire. Ceci est dû au traitement qui diminue la résistance aux bactéries.

Je dois donc observer une hygiène bucco-dentaire draconienne...

**Il faudrait que la recherche sur de nouveaux médicaments porte aussi sur la diminution de leurs effets secondaires.**

A mes yeux, c'est une « chance » d'être confronté à un handicap dans la vie car on est forcé d'aller de l'avant pour surmonter les problèmes et cela aide à mieux comprendre les difficultés des autres, y compris celles de ses propres enfants.





# Bilan de 20 ans de recherche par la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie

Depuis sa création la FFRE a financé près de 70 projets de recherche,  
se répartissant essentiellement en 8 grands thèmes de recherche

## Génétique : 10 projets financés



Pierre Szepekowski,  
ancien Interne des  
Hôpitaux, est Directeur  
de Recherche au CNRS.  
Il dirige l'équipe  
« Génétique des

Epilepsies Isolées et Associées » à  
l'Institut de Neurobiologie de la  
Méditerranée (INMED, unité INSERM  
U901) à Marseille.

**Apports de la génétique à la connaissance  
de l'épilepsie : espoir et prudence.**

**MHB. Les gènes mis en cause dans le  
développement de l'épilepsie sont-ils tous  
impliqués au même degré ?**

**PZ.** Non, leur implication est différente selon  
qu'il s'agit de syndromes rares, causés direc-  
ttement par des mutations, ou de syndromes  
fréquents qui, eux, dépendent de multiples  
facteurs pas seulement génétiques. Dans le  
premier cas, la maladie se transmet sur un  
mode simple et touche de nombreux membres  
d'une même famille.

**Dans le second cas, notamment celui des  
épilepsies idiopathiques (qui ne résultent pas  
d'une lésion ou d'une autre maladie mais  
sont probablement d'origine génétique), c'est  
la combinaison de variations dans un grand  
nombre de gènes qui est responsable de la  
maladie. On parle alors de facteurs de sus-  
ceptibilité. En plus de ces facteurs génétiques  
peuvent venir s'ajouter divers facteurs envi-  
ronnementaux.**

**MHB. Dans quel cas a-t-on identifié des  
gènes causant directement la maladie ?**

**PZ.** Dans les épilepsies idiopathiques, on a  
identifié à ce jour une quinzaine de gènes.  
On peut citer les épilepsies nocturnes frontales  
autosomiques dominantes, les convulsions  
néonatales familiales bénignes, le syndrome  
des épilepsies génétiques avec convulsions  
fébriles. A côté, on trouve les gènes qui causent

des épilepsies myocloniques dites progres-  
sives : maladie de Lafora, d'Unverricht-  
Lundborg, etc. dont le tableau clinique est  
plus sévère. On peut aussi évoquer les gènes  
causant directement des pathologies du  
développement du cortex cérébral, telles que  
lissencéphalie, polymicrogyrie...

**Ainsi, un axe de recherche important consiste  
actuellement à considérer que certaines épi-  
lepsies plus bénignes, comme d'ailleurs  
d'autres pathologies cérébrales (dyslexie,  
troubles du langage, etc.), pourraient aussi  
procéder d'anomalies précoces et discrètes  
du développement cérébral.**

**MHB. La découverte de gène causal ou de  
facteurs de susceptibilité permet-elle de  
mieux comprendre la maladie ?**

**PZ. Identifier une cause, ce n'est pas com-  
prendre les mécanismes.** L'épilepsie est une  
maladie qui évolue depuis la cause initiale,  
quand elle est génétique, jusqu'à l'émer-  
gence des signes qui peut se faire tardivement,  
la mutation étant restée 'silencieuse', en tout  
cas cliniquement, pendant des années.

**Ainsi, entre le moment où on identifie la  
cause génétique et la compréhension de tous  
les mécanismes complexes qui vont conduire  
un cerveau à devenir épileptique il y a un  
long chemin !** La difficulté sera encore plus  
grande pour les facteurs de susceptibilité. Il faut  
donc continuer à travailler avec de multiples pro-  
jets sur chaque gène, chaque fonction de gène,  
chaque mutation pour comprendre selon quel  
schéma général les dérèglements de ces gènes  
peuvent conduire à des maladies épileptiques.

**MHB. Quelles sont les pistes de recherche dans  
le domaine de la génétique des épilepsies ?**

**PZ.** La génétique humaine connaît une **révolu-  
tion d'ordre technologique** qui a trois causes  
principales : l'achèvement du décryptage du  
génomme humain, l'avènement de techniques  
nouvelles de séquençage de l'ADN, et  
l'explosion des outils bio-informatiques, per-

mettant d'analyser rapidement le matériel  
génétique de tout individu pour un coût de  
plus en plus faible. Dans les années à venir,  
il est très probable qu'on puisse avoir des  
informations génétiques pertinentes sur  
l'ensemble des variations pouvant exister  
dans le génome de tout individu, épileptique  
ou présentant d'autres pathologies.

On va ainsi disposer d'une masse de données  
considérable pour analyser les causes et les fac-  
teurs de susceptibilités génétiques d'une mala-  
die. Le défi sera de déterminer l'implication des  
variations génétiques répertoriées, de savoir  
comment leur existence conduit plus ou moins  
progressivement à une pathologie donnée.

**MHB. Peut-on espérer que ces recherches  
débouchent sur des applications médicales  
ou de nouveaux traitements ?**

**PZ.** Il y a une vingtaine d'années, on imagi-  
nait naïvement que les gènes responsables  
de formes génétiques d'épilepsie constitue-  
raient autant de cibles potentielles pour la  
thérapeutique. On est aujourd'hui beaucoup  
plus prudent.

Les études de ces gènes et plus certainement  
des mécanismes sous-jacents porteront proba-  
blement leur fruit dans certains cas, mais il ne  
faut pas s'avancer trop vite quant aux appli-  
cations médicales thérapeutiques sur les-  
quelles elles pourraient déboucher, les progrès  
pouvant d'ailleurs venir aussi de disciplines  
complémentaires, voire de recherches portant  
sur des thématiques complètement différentes  
et aux conséquences inattendues...

En revanche, en terme de diagnostic ou de  
conseils génétiques, il y a eu incontestable-  
ment des progrès. On dispose de plus d'élé-  
ments pour informer les patients, notamment  
dans les formes graves, ou au contraire les  
rassurer dans le cas d'un syndrome bénin.  
Enfin, dans le cas du syndrome de Dravet  
(**épilepsie myoclonique sévère du nourris-  
son**), les connaissances en génétique peuvent  
aider à optimiser le choix thérapeutique.

# Modèles expérimentaux de la maladie :

## 12 projets financés



Antoine Depaulis est neurobiologiste. Il dirige l'équipe « Dynamique des réseaux synchrones épileptiques » dans l'Unité INSERM U836, à l'Institut des

Neurosciences de Grenoble. Il nous explique ce qu'est un modèle animal et nous donne des exemples de modèles ayant permis de mieux comprendre les mécanismes de l'épilepsie.

**Les modèles animaux : des outils indispensables pour étudier les mécanismes de l'épilepsie et les traitements potentiels.**

**MHB. Qu'est ce qu'un modèle animal et en quoi est-il indispensable à l'étude d'une maladie ?**

**AD.** Un modèle animal a pour but de reproduire, d'une façon simplifiée, les symptômes principaux d'une maladie humaine. Pour qu'un modèle soit valable, il doit répondre à 3 critères : similitude des origines de la maladie, présence des mêmes symptômes, même efficacité thérapeutique d'un médicament.

Quand l'origine de la maladie n'est pas connue, le modèle sera construit à partir de l'hypothèse que telle protéine, telle mutation sont impliquées dans la pathologie. Dans les cas où un modèle naturel a été découvert par hasard, on cherchera en quoi les causes de la maladie sont les mêmes que chez l'homme.

Le dialogue avec les cliniciens est nécessaire, pour vérifier que les symptômes observés sur le modèle correspondent à la clinique humaine.

Quand tous ces critères sont réunis, on a un **modèle très puissant pour mettre au point de nouveaux traitements** pharmaceutiques ou chirurgicaux.

**MHB. Pouvez-vous nous donner un aperçu des modèles animaux propres à l'épilepsie ?**

**AD.** Au laboratoire, le premier modèle de maladies épileptiques que nous avons développé est un **modèle d'épilepsie absence**. Nous avons découvert dans les années 80

que des rats présentaient spontanément des décharges de pointe-onde lors d'un enregistrement électroencéphalographique (EEG). Nous avons ensuite vérifié, sur des critères EEG, comportementaux, neuroanatomiques et pharmacologiques qu'il s'agissait bien d'une épilepsie de type absence très proche de celle de l'homme.

Ce modèle appelé GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) est universellement reconnu.

Bien sûr, il n'est pas parfait mais il a de remarquable que l'effet attendu d'un médicament se retrouve à 100 %. Le second est un **modèle d'épilepsie méso-temporale**.

A la suite d'une lésion limitée à l'hippocampe, des crises focales vont survenir puis se stabiliser tout le reste de la vie de l'animal et ne donner que rarement des crises généralisées. Dans ces 2 cas, l'EEG permet d'explorer les modèles et constitue un outil commun avec les cliniciens.

**MHB. Ces modèles ont-ils permis de mieux comprendre les mécanismes de l'épilepsie ?**

**AD.** Oui, **ces modèles ont beaucoup fait progresser notre connaissance sur les circuits nerveux qui génèrent les crises, leur localisation et leurs rapports avec le reste du cerveau**.

Le modèle épilepsie absence a permis de montrer récemment que les crises venaient d'une région bien délimitée du cortex dont les neurones présentaient une hyperexcitabilité.

On essaie maintenant de comprendre quel est le rôle des cellules gliales dont la maturation et le nombre semblent différents en particulier au niveau de ce foyer épileptique.

Avec nos 2 modèles, nous avons montré que l'activité d'un générateur de crises, qu'il soit cortical ou hippocampique, pouvait être bloquée par des structures sous corticales profondes.

Ceci pourrait être exploité dans des stimulations intra cérébrales profondes, une fois les paramètres de stimulation adaptés à l'épilepsie.

**MHB. Vers quoi s'oriente le développement de nouveaux modèles ?**

**AD.** Il s'agit principalement de **modèles trans-**

**géniques**. Les plus intéressants sont ceux qui partent d'une hypothèse autour d'une mutation que l'on pense être impliquée dans une pathologie humaine que ce soit une épilepsie ou une pathologie associée à l'épilepsie.

Par exemple, des chercheurs ont découvert que la lissencéphalie, **maladie qui se caractérise par une absence de « sillons » sur le cerveau, résulte de la mutation du gène qui dicte la construction d'une protéine, la doublecortine. Cette mutation entraîne un défaut de migration des neurones lors de l'embryogénèse**.

Nous avons montré avec l'équipe de Fiona Francis (INSERM) que les souris où ce gène a été éliminé sont épileptiques et présentent des anomalies anatomiques au niveau de l'hippocampe et des déficits cognitifs.

D'autres modèles de certaines anomalies du développement du cortex cérébral (dysplasies corticales) ont été également obtenus chez des souris transgéniques.

Ils méritent d'être étudiés car les épilepsies associées aux dysplasies corticales sont difficiles à soigner.

**MHB. Pourrait-on se passer de modèles animaux ?**

**AD.** On en est très loin. On ne peut pas encore modéliser une maladie sur ordinateur ! Un modèle mathématique permet de formuler, d'affiner des hypothèses nouvelles qui pourront ensuite être validées dans un modèle animal.

Cela représente un gain de temps considérable. Quand on ne travaille que sur des modèles animaux bien validés, on utilise en fait un plus petit nombre d'animaux et on obtient des informations plus précises, plus prédictives.

**De plus, des normes strictes règlent les conditions d'élevage et le déroulement des expériences.**

**Un point important : ces modèles animaux d'épilepsie permettent de faire des traitements chroniques.**

Dans le modèle de souris « méso-temporales » certains antiépileptiques, efficaces au début, perdent leur efficacité s'ils sont administrés en chronique.

Donc, ce modèle permet d'étudier le phénomène de pharmacorésistance.



# Mécanismes des crises : 11 financements



Richard Miles est Directeur de Recherche à l'INSERM. Il travaille au Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (CRICM) à Paris, où il dirige l'équipe « Cortex cérébral et épilepsie ».

Il fait le point sur les recherches qui permettent de mieux comprendre l'origine et le développement des crises d'épilepsie.

## A-t-on progressé dans la compréhension des mécanismes des crises d'épilepsie ?

**MHB.** Pourquoi la recherche sur les épilepsies s'intéresse-t-elle à la synchronisation des neurones ?

**RM.** La synchronisation, c'est-à-dire la coordination de plusieurs événements entre eux en fonction du temps, est essentielle à beaucoup de fonctions.

Par exemple, quand nous marchons, les motoneurones qui contrôlent une jambe déchargent de façon synchrone.

Mais en même temps, quand on avance telle jambe, une inhibition croisée fait que l'autre jambe n'essaie pas de marcher au même moment !

De la même façon, dans le cerveau, il y a des inhibitions qui restreignent l'activité des neurones quand un premier groupe décharge. Il y a en permanence une balance entre l'excitation et l'inhibition.

**Au cours d'une crise d'épilepsie, les neurones dans certaines régions du cerveau déchargent beaucoup plus qu'à la normale et d'une façon anormalement synchrone.**

Pourquoi ? **Parce que des mécanismes inhibiteurs qui normalement contrôlent l'activité des neurones, selon une certaine « logique », sont défaillants.**

**MHB.** Que sait-on de la « défaillance » de ces mécanismes inhibiteurs ?

**RM.** Pour mener nos recherches, nous avons accès à du tissu cortical humain obtenu lors de chirurgie de patients souffrant d'épilepsie focale du lobe temporal associée à une sclérose de l'hippocampe.

Ces épilepsies sont pharmacorésistantes. Dans ce tissu maintenu vivant, nos travaux ont curieusement montré que le neurotrans-

metteur habituellement inhibiteur, le GABA, avait un rôle excitateur.

Pourquoi les mécanismes GABAergiques deviennent-ils un peu « positifs » au lieu d'être « négatifs » ?

Cela est dû à l'anomalie d'une molécule dont le rôle est de maintenir correctement les concentrations d'ions chlore et potassium dans la cellule.

Un autre point à souligner est que l'effet paradoxal du GABA, excitateur plutôt qu'inhibiteur, est caractéristique du tissu neuronal en développement.

Cela suggère qu'autour du foyer épileptique, en plus d'un déséquilibre entre excitation et inhibition, certaines cellules matures retrouveraient des caractères de cellules en développement.

**MHB.** Est-ce que ces résultats sur l'effet « dépolarisant » du GABA pourraient déboucher sur un nouveau traitement ?

**RM.** Il y a une piste avec une molécule diurétique, la Bumétanide, qui agit en bloquant un facteur qui fait entrer du chlore dans le neurone ce qui va rendre le GABA de nouveau inhibiteur.

**La Bumétanide est actuellement prescrite en cas d'insuffisance cardiaque.**

**Donc, il existe un médicament qui marche. Est-ce qu'on peut développer quelque chose de plus spécifique pour le cerveau ?**

Il y a un espoir.

**MHB.** Que sait-on de l'activité électrique cérébrale dans les périodes qui précèdent les crises ?

**RM.** Avec mes collègues, nous nous sommes efforcés d'obtenir une vraie crise dans le tissu humain.

Nous observons des pointes ondes de quelques millisecondes, indices de l'activité d'un tissu malade, mais qui ne constituent pas vraiment la maladie.

Nous obtenons maintenant des crises qui durent 10 à 20 secondes.

**Nous étudions ce qui se passe dans la période pré-ictale,** quelques dizaines de secondes avant la crise.

Il y a dans cette période quelque chose de clairement différent en ce qui concerne les neurotransmetteurs, les cellules qui déchargent et qu'on suppose être les initiatrices et la vitesse de propagation du signal dans les cellules impliquées.

Ce que nous voudrions montrer, dans une prochaine étape, c'est que non seulement cette activité particulière précède la crise mais qu'elle la déclenche.

**MHB.** Sur quels points souhaiteriez-vous que la Recherche face porter ses efforts ?

**RM.** Une chose qui me tient à cœur, c'est de parler aux patients pour identifier avec eux les facteurs qui peuvent « favoriser » les crises.

En effet, on peut provoquer une crise de façon expérimentale avec des molécules convulsivantes mais ce n'est pas ainsi que les choses se passent dans la vie des patients ! Les crises surviennent dans d'autres circonstances, par exemple à la suite d'un stress, d'un manque de sommeil, d'un changement hormonal lié au cycle féminin, de la consommation d'alcool...

Il faut comprendre comment agissent ces facteurs qui, dans la vie courante, facilitent le déclenchement des crises.

Il faut être optimiste et garder espoir.

La Recherche dispose de techniques nouvelles et très performantes.

Si on peut regarder la même chose à l'aide de techniques différentes, avoir des approches complémentaires, ce sera plus productif et les mécanismes nous apparaîtront peut-être plus simples.

Le cerveau, c'est compliqué, mais plus on sait de choses, plus on est dans une position qui permet d'aider les patients, de trouver des médicaments plus efficaces, de trouver comment éliminer les facteurs qui déclenchent les crises.



# Anomalies des récepteurs et de la neurotransmission : 7 projets financés



Jacques Laschet est à la fois biologiste et biochimiste. Il travaille depuis 10 ans au Centre Paul Broca à Paris où il a acquis une solide expérience de l'étude des tissus humains issus de la chirurgie de l'épilepsie. Il nous parle de son projet de recherche, financé par la FFRE en 2010.

## Un projet innovant soutenu par la FFRE : l'étude des relations entre le métabolisme énergétique des neurones et leur excitabilité anormale dans l'épilepsie.

**JL.** L'importance de la neurotransmission inhibitrice, dont le médiateur est le GABA, est majeure dans le fonctionnement normal du cortex cérébral : il s'agit du second système en termes de densité de synapses, après celui d'un neurotransmetteur excitateur, le glutamate.

Le GABA est libéré par les nombreuses terminaisons de cellules nerveuses appelées « interneurons ».

Chaque interneurone contrôle simultanément l'activité d'un réseau de plusieurs milliers de neurones principaux qui eux sont excitateurs.

L'on comprend ainsi qu'une déficience de la fonction GABAergique a pour effet de lâcher les brides de l'excitation et, dans l'extrême, de déclencher une crise d'épilepsie.

Dans le cas des crises pharmaco-résistantes (25-30% des cas), une autre piste est explorée, celle du métabolisme énergétique.

En effet, une baisse du métabolisme du glucose est régulièrement observée dans l'ensemble du réseau épileptogène.

Notre laboratoire a identifié un mécanisme localisé à la membrane du neurone pouvant relier cette diminution du métabolisme à une déficience d'inhibition : il s'agit d'une phosphorylation particulière d'une composante du récepteur au GABA, catalysée par la GAPDH, une enzyme du métabolisme du glucose attachée à ce même récepteur.

C'est un moyen astucieux qui permet à la fois de produire localement des molécules bioénergétiques indispensables au neurone et

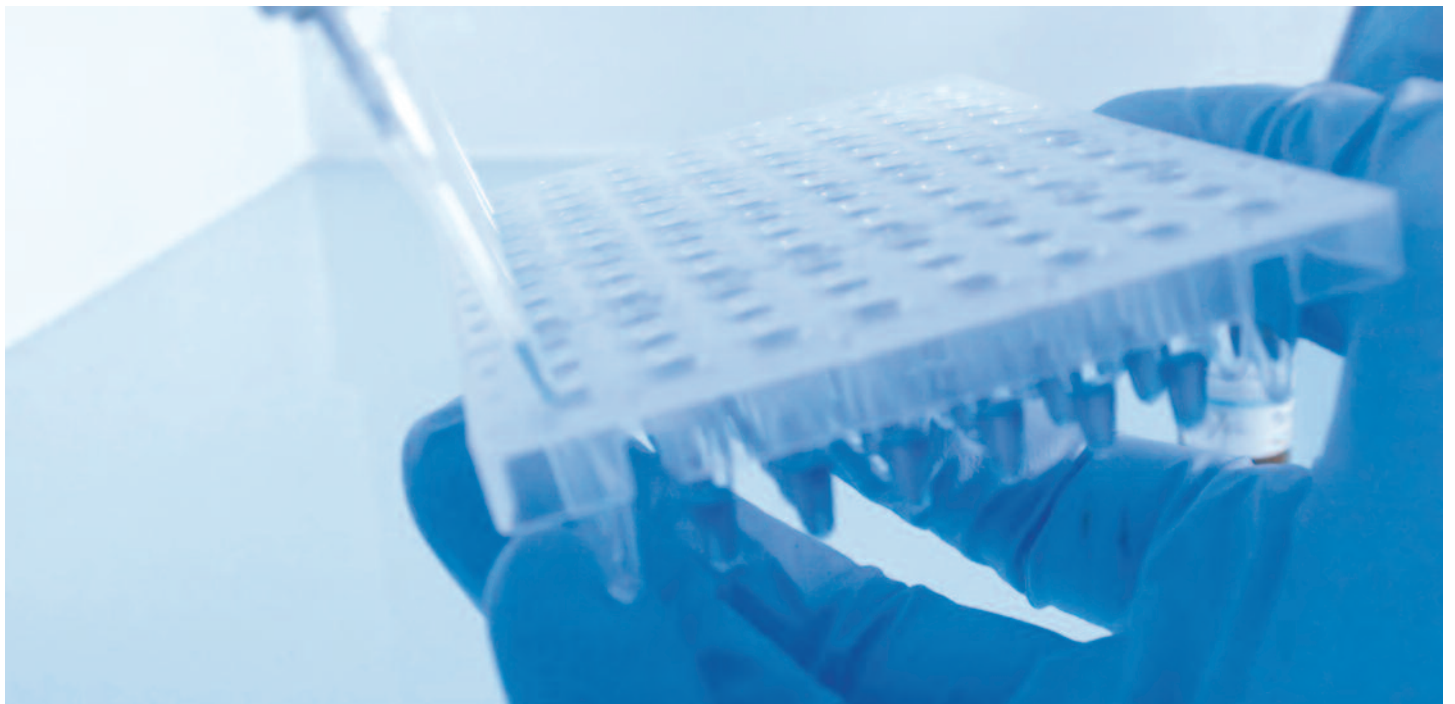
d'agir sur le récepteur GABA afin de maintenir son état fonctionnel et donc d'assurer le contrôle électrique du neurone cible excitateur.

De fait, nous avons également montré in vitro que le cortex épileptogène, provenant de patients bénéficiant d'une neurochirurgie de l'épilepsie, présente une déficience de cette phosphorylation par la GAPDH, entraînant ainsi une « fragilité » anormale des courants inhibiteurs GABAergiques à la surface des neurones principaux, enregistrés dans ce même tissu cortical.

Cette découverte nous a ouvert la voie d'une recherche thérapeutique, en prenant précisément pour cible la GAPDH dans sa fonction de phosphorylation du récepteur.

## Il s'agit d'une stratégie originale de développement de nouvelles molécules qui pourraient avoir un effet thérapeutique.

Cette stratégie vise un dysfonctionnement précis qui touche en même temps le métabolisme du glucose et l'inhibition GABAergique d'une façon inédite : plus question ici de benzodiazépines ou de barbituriques.





## Imagerie cérébrale : 9 crédits de recherche accordés



Le Professeur Franck Semah est médecin nucléaire et neurologue. Il est Chef de Service du département de Médecine Nucléaire de l'hôpital Salengro, à Lille. Il nous parle des progrès faits dans le domaine de l'imagerie médicale ces deux dernières décennies.

**L'imagerie médicale : des méthodes complémentaires de plus en plus performantes au service du diagnostic des épilepsies.**

**MHB. Quelles sont les améliorations récentes de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ?**

**Pr. FS.** La première concerne **la puissance des machines** de l'IRM.

Leur champ magnétique a été multiplié par 6 ces dernières années, ce qui améliore la résolution spatiale et offre donc une bien meilleure définition de l'image.

Les patients ont aussi bénéficié des **progrès des logiciels** qui servent à visualiser les images, avec des séquences d'analyse plus performantes qui permettent de mieux diagnostiquer les lésions.

Enfin, des **techniques nouvelles** sont apparues: la spectroscopie IRM, l'IRM fonctionnelle et l'IRM de diffusion.

Ces trois techniques complémentaires peuvent être réunies sur une même machine, celle qui fait l'imagerie IRM standard.

**2) Y a-t-il eu des changements pour la TEP (Tomographie par Emission de Positons) ?**

**Pr. FS.** La TEP est une méthode d'imagerie qui permet d'étudier entre autres la **consommation du glucose** par le cerveau, directement liée à l'activité des neurones.

Pour cela, on injecte du glucose (un sucre) « marqué » qui va aller se fixer sur les neurones en fonction de leur activité.

Chez les patients qui ont une épilepsie partielle, la zone qui est responsable des crises fonctionne moins et donc fixe moins de « traceur ».

Ce qu'on détecte, c'est une diminution de la fixation du traceur qui renseigne sur les zones cérébrales responsables de la crise.

Il faut souligner que les appareils d'imagerie bénéficient de **progrès technologiques**,

encore supérieurs à ceux que nous constatons pour nos appareils de photo numériques ! La TEP a fait des pas de géant en qualité d'image et d'analyse si bien que la recherche des zones anormales chez les patients épileptiques a gagné en précision. Alors que la TEP n'existait pas en routine il y a 20 ans, c'est maintenant un examen reconnu.

C'est le seul examen du cerveau qui a reçu une indication administrative dans le cadre du bilan pré chirurgical et qui bénéficie d'un remboursement.

Aujourd'hui en France, sur l'ensemble du territoire, il y a des TEP dans tous les Centres Hospitaliers Universitaires, certains Centres Hospitaliers Territoriaux et de nombreuses cliniques qui permettent aux patients de bénéficier de cet examen qui dure environ une heure.

**3) On parle maintenant d'imagerie cérébrale fonctionnelle. De quoi s'agit-il ?**

**Pr. FS.** L'imagerie cérébrale fonctionnelle permet de **visualiser en temps réel le fonctionnement de cerveau**, en terme d'activité des neurones, de densité des récepteurs, de quantité de neurotransmetteurs présents dans le cerveau.

Précisons que l'imagerie fonctionnelle est en règle générale réservée au bilan pré chirurgical des épilepsies partielles, à la différence de l'imagerie anatomique qui concerne l'ensemble des patients.

La grande nouveauté, c'est que l'imagerie cérébrale fonctionnelle peut se faire maintenant sur les mêmes machines que celles qui font de l'imagerie anatomique.

Aujourd'hui, l'immense majorité des centres qui font de la chirurgie de l'épilepsie sont équipés en machines et disposent du personnel pour utiliser toutes les méthodes les plus modernes d'imagerie fonctionnelle.

Ce n'était pas le cas il y a 10 ans.

**MHB. Les techniques d'imagerie cérébrale sont-elles accessibles à tous les patients ?**

**Pr. FS.** La disponibilité de l'ensemble des techniques d'imagerie s'est fortement accrue au cours de ces 10 dernières années, avec un parc IRM qui reste certes insuffisant mais qui permet à l'ensemble des patients avec épilepsie partielle de bénéficier de ce type d'examen.

Les délais peuvent varier en fonction des

régions mais tout le monde peut y avoir accès aujourd'hui.

Par ailleurs, le parc de TEP a augmenté, passant en 20 ans de 3 à 80 caméras.

**4) Comment voyez-vous l'avenir de l'imagerie cérébrale ?**

**Pr. FS.** L'avenir de l'imagerie passe par le développement des machines.

Comme je l'évoquais plus haut, on tend vers des machines « **multimodalités** » qui nécessitent la collaboration entre médecins de diverses spécialités.

Toutes les TEP et la moitié des TEMP (Tomographie par Emission Monophotonique) installées sont couplées à un scanner.

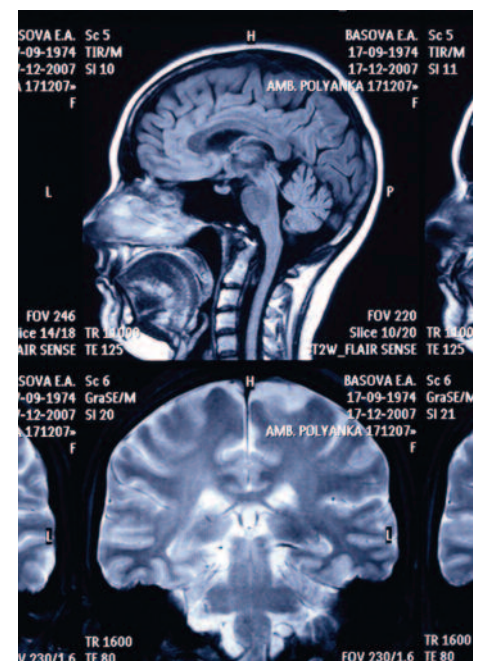
On va commencer à installer des TEP avec IRM couplée.

Ceci représente un énorme progrès car on peut, **en un seul temps, faire plusieurs types d'examens.**

D'autres progrès se font dans l'analyse des images, de plus en plus fine, de plus en plus exacte, par des comparaisons entre l'examen d'un patient et des valeurs normales réunies dans des bases de données.

Enfin, de **nouveaux traceurs** pour explorer le cerveau ont été développés et vont bientôt être mis sur le marché.

On peut penser que dans les 3 ans à venir, on disposera d'une dizaine de traceurs pour la TEP au lieu de 2 traceurs au début de la technique.



# Troubles cognitifs : 9 financements



Virginie Voltzenlogel est Maître de conférences en Neurosciences à l'Université Toulouse II-Le Mirail. Elle a reçu un crédit de la FFRE en 2006 à l'époque où elle préparait sa thèse de Doctorat portant sur les troubles de la mémoire dans l'épilepsie du lobe temporal.

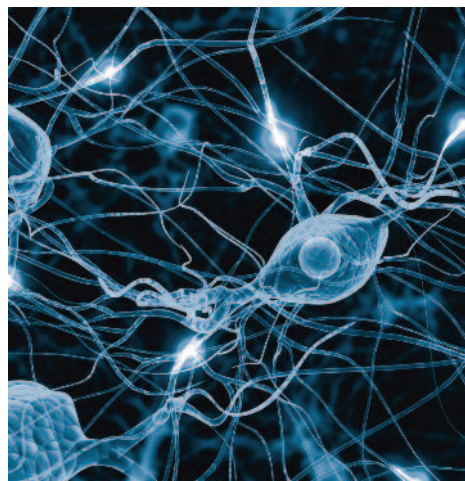
**Mieux connaître les troubles cognitifs liés à l'épilepsie pour améliorer la prise en charge globale du patient.**

**MHB. A-t-on avancé dans la connaissance des troubles cognitifs liés à l'épilepsie ?**

**VV.** Des progrès ont été faits grâce à de nouvelles techniques d'évaluation développées en fonction des difficultés que nous rapportent les patients dans leur vie quotidienne. Prenons l'exemple de l'épilepsie du lobe temporal qui est fréquemment accompagnée de troubles cognitifs.

Des déficits de mémoire antérograde (difficultés à retenir une information nouvelle), des troubles de l'attention et plus rarement, une baisse des capacités intellectuelles et des troubles du langage ont été décrits depuis longtemps.

Or, ces dernières années, de nouvelles recherches ont porté sur les difficultés de ces patients à se rappeler des **souvenirs autobiographiques** c'est-à-dire des événements personnels uniques, situés dans un contexte temporo-spatial (une chute à ski pendant les dernières vacances), ainsi que des faits d'actualité (tremblement de terre au Japon).



On a également observé que certains patients réussissaient bien les tests de mémoire classiques (rappel de l'information apprise au bout de quelques minutes) mais souffraient d'amnésie si le rappel avait lieu plusieurs heures, jours ou semaines plus tard. Ce trouble, appelé **oubli accéléré**, est lié à un déficit de consolidation de la mémoire, lui-même dû à l'activité épileptique sous-jacente.

Des progrès ont également été faits grâce à l'imagerie cérébrale fonctionnelle qui a permis de montrer que lors d'une tâche de mémoire antérograde ou lors du rappel de souvenirs autobiographiques, les patients n'activaient pas les mêmes réseaux cérébraux que les sujets sains.

**L'épilepsie entraîne donc une réorganisation de certains réseaux cérébraux impliqués dans la mémoire.**

**MHB. Sait-on mieux évaluer l'impact des troubles cognitifs sur la qualité de vie du patient ?**

**VV.** Les troubles cognitifs dont souffrent les patients épileptiques ont des répercussions négatives sur leur vie professionnelle et sociale et sont parfois vécus comme plus handicapants que les crises elles-mêmes.

Les études réalisées avec des questionnaires de qualité de vie prennent généralement en compte le désagrément occasionné par les troubles cognitifs, tout particulièrement les troubles de mémoire.

Ces questionnaires de qualité de vie sont utilisés de plus en plus fréquemment et ils rentrent dans le cadre de l'évaluation de l'épilepsie, ce qui représente une avancée.

**MHB. Quelles sont les pistes de recherche pour mieux comprendre les mécanismes de ces troubles ?**

**VV.** La recherche avance grâce à la mise au point de modèles animaux, en particulier de l'épilepsie du lobe temporal.

C'est un outil indispensable pour étudier l'enchaînement : crises récurrentes, réorganisation des circuits neuronaux, troubles de l'apprentissage et de la mémoire.

En ce qui concerne la recherche chez les patients épileptiques, l'étude de l'oubli accéléré après plusieurs semaines a permis de mieux comprendre les mécanismes de consolidation de la mémoire, d'étudier le rôle des structures temporales et l'effet des crises.



Plus il y a de crises durant l'intervalle de rétention d'une information, plus l'oubli semble important.

**MHB. Y a-t-il des recherches sur les moyens de réduire les conséquences des troubles cognitifs au quotidien ?**

**VV.** Le meilleur moyen de réduire les troubles cognitifs et leurs conséquences est de contrôler les crises.

Plus tôt on réduit les crises, plus tôt on prévient les déficits cognitifs à long terme.

Cependant, les traitements antiépileptiques ont parfois des effets secondaires indésirables, notamment des troubles de l'attention et de la concentration qui peuvent avoir des répercussions indirectes sur la mémoire.

Dans le cas des épilepsies du lobe temporal pharmaco-résistantes, un traitement chirurgical est souvent proposé.

Des déficits cognitifs peuvent survenir suite à l'opération, notamment un déficit de mémoire verbale et des troubles du langage si on enlève les structures temporales gauches.

**Malgré tout, même en cas de déclin cognitif, les études montrent une amélioration de la qualité de vie quand la chirurgie a permis d'éliminer les crises.**

Enfin, quelques études montrent qu'une rééducation avec éventuellement mise en place de stratégies palliatives, ainsi qu'un soutien psychologique et une information sur les déficits cognitifs associés à la maladie, peuvent avoir des effets bénéfiques.



# Epidémiologie : 3 contributions significatives de la FFRE

**Mieux connaître l'histoire naturelle de l'épilepsie est nécessaire pour en mesurer les risques et l'impact sociétal.**

La FFRE s'est engagée dans cette voie, conformément à ses statuts, en finançant des programmes épidémiologiques à long terme :

- Registre GRENAT/Observatoire de l'épilepsie  
Site : [www.grenat.org](http://www.grenat.org)  
Email : [grenat@fondation-epilepsie.fr](mailto:grenat@fondation-epilepsie.fr)
- Étude des facteurs de risque de mort subite inexpliquée dans l'épilepsie.  
Site : [www.mortalite-epilepsie.fr](http://www.mortalite-epilepsie.fr)  
Email : [rsme@chu-montpellier.fr](mailto:rsme@chu-montpellier.fr)

- Cohorte visant à mieux connaître les mécanismes de la pharmacorésistance, en partenariat avec la Ligue Française contre l'Épilepsie (voir page 3 de ce numéro)



# 2011 / Financer du matériel médical destiné à la recherche clinique en milieu hospitalier

**En 2011 la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie (FFRE) a souhaité se tourner vers le financement de projets de recherche clinique, réalisés en milieu hospitalier sans pour autant s'éloigner de son rôle de promotion d'une recherche d'excellence sur la maladie épileptique.**

On distingue surtout aujourd'hui d'une part les recherches 'd'amont' destinées à comprendre les mécanismes de l'épilepsie à l'échelle du gène, de la molécule ou de la cellule, ou sur des modèles expérimentaux, auxquelles la FFRE a apporté un soutien constant, et d'autre part les essais de nouvelles molécules thérapeutiques pour la plupart menés en partenariat avec les industriels du médicament.

Mais les recherches menées à l'hôpital pour améliorer la fiabilité du diagnostic, la qualité de la prise en charge, mais aussi la compréhension de la maladie, souffrent d'un déficit de soutien pour financer l'implantation d'équipements dédiés à la recherche clinique. C'est pourquoi l'Appel à Projets 2011 lancé par la FFRE fut ciblé sur l'**acquisition par des équipes hospitalières disposant d'un savoir-faire reconnu d'équipements nécessaires à la réalisation de projets innovants.**

Pour un montant global de 310 000 € cinq équipements ont ainsi été financés :

- **Au CHU Pitié-Salpêtrière** un système de vidéo-projection pour la réalisation d'exams d'IRM fonctionnelle visant à localiser les régions cérébrales impliquées dans le langage et la mémoire avant traitement chirurgical des épilepsie (Dr Sophie Dupont).
- **Au CHU de Marseille** un système d'enregistrement des signaux physiologiques reflétant l'état émotionnel au cours de la réalisation de tâches cognitives pour mieux comprendre les relations entre stress émotionnel et crises épileptiques (Pr. Fabrice Bartolomei).
- **Au CHU de Lille** un matériel de Vidéo-EEG pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des états de mal non-convulsifs du sujet âgé (Pr Philippe Derambure)
- **Au CHU de Rennes** un système d'enregistrement EEG à très haute résolution pour augmenter la précision de la localisation des foyers épileptogènes de façon non-invasive (Dr Arnaud Biraben).
- **Aux CHU de Grenoble et de Lyon** un système d'acquisition des signaux intracéré-



braux par macro et micro-électrodes pour mieux comprendre comment les signaux paroxystiques observés dans l'épilepsie viennent interférer avec ceux qui reflètent le fonctionnement normal du cerveau et perturber les performances cognitives des patients.

Le Conseil Scientifique de la FFRE se réjouit du succès de cet appel à projets qui reflète la nécessité de soutenir à l'hôpital une recherche dont les patients peuvent tirer un bénéfice immédiat.

*François MAUGUIERE  
Président du conseil scientifique de la FFRE*



# L'EPILEPSIE EN FRANCE

## Une thématique aux enjeux considérables

Selon un rapport de l'OMS, l'épilepsie était en 2010 la **maladie neurologique handicapante la plus répandue en Europe**, affectant **6 millions de patients** de tout âge et de toutes conditions sociales. L'épilepsie est par ailleurs **l'une des maladies les plus coûteuses**, avec un coût global estimé à 0,2% du PIB des pays industrialisés. Elle est aussi responsable d'une **surmortalité importante**, avec **33.000 décès liés à l'épilepsie survenant chaque année en Europe**. **1/3 de ces décès pourrait être évité par une meilleure organisation des soins**. Enfin, l'OMS souligne que **l'épilepsie continue de souffrir d'une stigmatisation injustifiée**, reflétant un niveau de méconnaissance profond de cette pathologie.

Le constat réalisé par l'OMS en Europe s'applique à la France où **500.000 patients souffrent d'épilepsie, dont 30% de formes pharmaco-résistantes**, pour un coût annuel estimé à **3,5 milliards d'euros**. Une **meilleure prise en charge de l'épilepsie représente donc un enjeu économique majeur**. Une réduction de 10% des erreurs diagnostiques permettrait des économies de l'ordre de 15 Millions d'euros par an. Le développement de l'accès au traitement chirurgical représente une autre source potentielle d'économies considérables. Actuellement proposée à moins de 300 patients par an à rapporter à plusieurs dizaines de milliers de candidats potentiels, **la chirurgie de l'épilepsie permet des économies estimées à 400.000 € par opération**.

L'enjeu éducatif complet ce tableau médico-économique avec **près de 90.000 enfants et adolescents français souffrant d'épilepsie** dont la formation est injustement limitée par des difficultés d'acceptation de leur handicap en milieu scolaire, mais aussi par la non-reconnaissance de difficultés cognitives spécifiques qui seraient amendables, aboutissant à une perte de chance de leur insertion professionnelle future.

**75.000 personnes ont des déficiences liées à leur épilepsie** et nécessitent une attention particulière à laquelle le système médico-social répond trop partiellement. Ainsi, plus d'une personne sur 5 vivant en EMS (établissement médico-social) souffre d'épilepsie. Mais il y a aussi **beaucoup de personnes handicapées par leur épilepsie qui n'ont pas besoin d'un établissement spécialisé mais d'une adaptation de leur projet de vie**. Faute de formation des professionnels, de ressources pour les conseiller, elles sont trop souvent rejetées, interdites d'activité, en souffrance, hospitalisées plus souvent que nécessaire...

L'Etat a déjà pris quelques mesures très spécifiques en faveur de l'épilepsie. Mais il reste de très nombreux aspects, non traités, non connus qui nécessiteraient la mise en place d'un véritable **PLAN EPILEPSIES** demandé par le CNE.

### I/ Permettre la mise en place d'actions de recherche visant à :

#### A/ Mieux connaître la réalité de l'épilepsie en France

Il existe en France un déficit de la connaissance et du suivi des patients souffrant d'épilepsie.

Pour pallier cette déficience, nous proposons la réalisation d'**études épidémiologiques ciblées**,

#### B/ Progresser dans la connaissance médicale et le traitement de la maladie

Notre pays bénéficie d'**atouts spécifiques importants** permettant d'envisager la réalisation d'avancées majeures dans la connaissance sur l'épilepsie et son traitement. Ainsi, l'investissement dans la recherche en épileptologie se justifie par le positionnement très favorable des équipes françaises et l'opportunité d'avancées médicales concrètes et d'un **retour sur investissement** à court et moyen terme.

La réalisation des études proposées a vocation à s'inscrire dans le cadre d'un partenariat étroit avec les organismes nationaux impliqués dans la recherche médicale, la gestion des soins, le remboursement de ces derniers, et l'évaluation des coûts de santé. **Le plan recherche EPILEPSIE envisagé par le CNE devrait ainsi pouvoir démontrer sa pertinence économique au travers d'une évaluation permanente de l'évolution des dépenses liées à l'épilepsie.**

### II/ Améliorer la prise en charge des patients souffrant d'épilepsie

#### A/ Pour l'ensemble des patients

**1/ Création de places et services plus nombreux pour les patients épileptiques avec plusieurs niveaux de besoin.**

Particulièrement : mise à niveau des centres d'épileptologie existant afin d'offrir une prise en charge globale adaptée de la maladie, pour plus de patients. L'objectif est d'arriver à un **centre expert par région réunissant des compétences pluridisciplinaires actuellement manquantes**;

**2/ Inventaire des besoins et mise à niveau des moyens dévolus à la chirurgie de l'épilepsie en France**

**3/ Juste Valorisation de l'EEG et de la vidéo-EEG**

**4/ Création d'une carte ou d'un passeport national unique de la personne épileptique**

**5/ Formation des personnes concernées dans les milieux éducatifs et sanitaires trop d'entre eux étant dépourvus d'informations pertinentes face à la personne épileptique.**

Des formations/informations dans le **milieu du travail** devraient également être mises en œuvre, notamment pour les personnes épileptiques pharmaco-résistantes.

Des programmes de **formation médicale continue** plus spécialisés, destinés aux professionnels confrontés en priorité aux dangers des erreurs diagnostiques et de

prise en charge dans l'épilepsie (médecins généralistes, pédiatres, urgentistes, neurologues), devront aussi être développés.

Enfin, une information ciblée vis-à-vis des **organismes prescripteurs d'accompagnements/compensations** des handicaps s'avère nécessaire.

#### B/ Pour les enfants spécifiquement

Environ 18% des 500.000 personnes souffrant d'épilepsie sont des enfants, pour lesquels la maladie a des conséquences cognitives et comportementales importantes.

**L'un des enjeux majeurs les concernant est de leur permettre de suivre un cursus scolaire normal ou de trouver la solution la plus adaptée à chaque cas.**

#### Le CNE propose ainsi :

- Sensibilisation et formation des personnels de l'Education Nationale pour une connaissance réelle des spécificités des enfants souffrant d'épilepsie
- Analyse comparative "inclusion en milieu ordinaire / enseignement spécialisé" pour des enfants et adolescents souffrant d'épilepsie (pas toujours grave) et de troubles cognitifs et/ou psychologiques. Cette étude devrait associer des chercheurs en Sciences de l'Education.
- Facilitation de l'accès à des enseignements adaptés, soit avec assistance en classe, incluant des classes spécialisées, soit par une orientation sur les bonnes structures quand cela est indispensable.

#### C/ Pour les personnes âgées spécifiquement

Le taux de prévalence de l'épilepsie après 75 ans situe cette maladie au troisième rang des problèmes neurologiques invalidants du sujet âgé. **Le CNE propose la mise en place de travaux collaboratifs neuro-gériatriques pour l'étude de ces problèmes spécifiques.**

### III/ Informer à grande échelle sur la maladie, pour lutter contre la stigmatisation dont sont trop souvent victimes les patients souffrant d'épilepsie

Une campagne d'information en partenariat entre les différents acteurs et les pouvoirs publics, la suppression de certaines mesures discriminatoires, un centre de ressources unique pour informer sur tous les aspects de l'épilepsie, les droits etc. ... sont autant de mesures concrètes qui pourraient changer la vision de la maladie et donc la vie quotidienne des malades.

