

# RECH & RECHES

## ET PERSPECTIVES

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

### EDITORIAL

## Ces dernières années ont vu les progrès des traitements de l'épilepsie s'accélérer.

Ils étaient essentiellement dus à la découverte de nouvelles molécules antiépileptiques qui permettent à plus de 70 % des personnes souffrant d'épilepsie de vivre sans crises.

Pour les autres épilepsies, en particulier les épilepsies pharmaco-résistantes, la chirurgie a été un progrès considérable et les nouvelles techniques de neuroradiologie ont contribué à de meilleures indications opératoires et donc à une amélioration des résultats.

Une autre étape a été franchie depuis que l'on sait conserver les tissus épileptogènes prélevés par la chirurgie.

Comme l'explique dans ce numéro le docteur Huberfeld, les recherches sur ces tissus humains ouvrent des perspectives pour une meilleure compréhension des facteurs responsables de l'épilepsie.

Ces recherches impliquent la pluridisciplinarité des équipes.

A côté des cliniciens, les chercheurs sont aussi bien des généticiens que des spécialistes de la biologie, de la neurophysiologie, de la neuropsychologie que des ingénieurs qui mettent en application des théories mathématiques très complexes.

Leur collaboration et leur complémentarité permettront une meilleure compréhension du fonctionnement et de la plasticité du cerveau qui ouvrira certainement à de nouvelles thérapies.

**Claire Cachera** Secrétaire Général

### DOSSIER

## Le système GABAergique Nature et sens des recherches

Interview de **Gilles Huberfeld**, neurologue et épileptologue  
Propos recueillis par **Marie-Noëlle Du Peyrat**

**D**epuis de nombreuses années, les chercheurs s'intéressent au système GABAergique, principal système inhibiteur du cerveau. Alors que les modèles de genèse des crises épileptiques impliquent habituellement un déséquilibre entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs du cerveau, des études menées simultanément sur des modèles animaux et sur des tissus cérébraux humains épileptiques maintenus en survie artificielle au décours d'interventions chirurgicales, mettent en évidence un comportement plus complexe du système inhibiteur dans ces tissus épileptiques. Il apparaît que le système inhibiteur peut y présenter des effets excitateurs. Ces données ouvrent des perspectives de compréhension des caractéristiques du tissu épileptique et de retombées thérapeutiques.



Neurologue et épileptologue dans l'unité d'épileptologie de la Pitié Salpêtrière (Pr M. Baulac), le docteur Gilles Huberfeld travaille également comme chercheur dans le laboratoire INSERM Cortex & Epilepsie de ce même hôpital (Dr R. Miles). Il y mène, entre autres, des recherches sur ce fameux système GABAergique dont le fonctionnement relève d'un processus relativement complexe pour le commun des mortels. Nous lui avons demandé de bien vouloir nous expliquer le plus simplement possible la nature et le sens de

ces recherches ainsi que le bénéfice que pourraient en retirer les malades.

**Docteur, travaillez-vous actuellement sur un domaine bien particulier ?**

Oui je travaille, je ne suis d'ailleurs pas le seul, sur des tissus humains vivants provenant de malades atteints d'épilepsies temporales, tout particulièrement associées à une

scélrose de l'hippocampe. Les épilepsies temporales sont les plus fréquentes des épilepsies partielles. La majorité de celles-ci comporte une scélrose hippocampique.

**Pourquoi spécialement l'épilepsie temporale ?**

D'abord parce que cette épilepsie touche une structure au fonctionnement bien étudié, la région de l'hippocampe, située à la partie profonde du cerveau et impliquée dans des fonctions cérébrales majeures, et ensuite parce que les médicaments sont habituellement peu efficaces sur les crises épileptiques issues de cette région. Une étude de 1998 avait montré que seuls 11 % de ces patients sont équilibrés sous traitement. C'est donc une des principales indications en faveur d'une intervention chirurgicale qui se révèle très efficace sur ce syndrome bien défini. Et cette chirurgie nous permet, à nous chercheurs, de pouvoir travailler sur des tissus vivants, ce qui est un privilège énorme.

### **En quoi l'acte chirurgical consiste-t-il ?**

Le principe de l'opération est de retirer le tissu impliqué dans la genèse des crises. Nous avons la chance d'avoir une remarquable équipe chirurgicale dont la technique d'intervention permet de retirer le tissu en bloc et de le maintenir en vie, en dehors du cerveau, durant 15 h en moyenne. Nous sommes l'une des seules équipes au monde qui puissent obtenir cela.

### **Comment ce tissu peut-il rester vivant ?**

Alors que ce tissu est normalement jeté, nous le récupérons directement au bloc opératoire et le maintenons en vie dans une solution comparable à celle dans laquelle il baignait dans le cerveau. Nous en faisons des tranches de 1/2 millimètre d'épaisseur. C'est une manœuvre particulièrement délicate au cours de laquelle le tissu peut être abîmé. Les différentes tranches vont ensuite être en permanence perfusées, hydratées et oxygénées dans une chambre d'enregistrement d'électrophysiologie. On arrive ainsi à les maintenir en vie 15h en dehors du cerveau et à les enregistrer.

### **Qu'obtient-t-on de plus par rapport aux travaux anatomiques et aux EEG en travaillant ainsi ?**

Avant, on ne connaissait de ces tissus que ce qu'on pouvait en voir, c'est-à-dire la morphologie. On connaît, par exemple, les anomalies morphologiques dans les scléroses de l'hippocampe. On a pu y observer la disparition de certaines cellules, dont on a déduit une réorganisation de certains réseaux. On sait aussi que d'autres cellules dites gliales, qui protègent et régulent entre autres le fonctionnement des neurones, se développent anormalement. Pour cela, pas besoin de tissu vivant. Des modèles animaux de ces épilepsies ont ensuite pu être obtenus sur la base de ces modifications anatomiques. Mais les anomalies de fonctionnement des neurones (la physiologie en opposition à l'anatomie) de ces modèles sont-elles les

mêmes que dans la maladie humaine ? L'étude du tissu humain épileptique postopératoire permet de combler ce manque.

À une autre échelle, les enregistrements EEG, obtenus chez les patients, renseignent sur la physiologie. Mais les informations qu'ils délivrent sont insuffisantes pour comprendre les modifications du comportement des neurones. Le signal EEG correspond à l'activité d'une population de cellules. C'est ce qu'on appelle le potentiel de champ. L'étude électrophysiologique des tissus postopératoires permet d'enregistrer directement les neurones. On obtient ainsi, à travers trois types d'enregistrements, des informations beaucoup plus précises que celles fournies par les EEG.

*Le principe  
de l'opération  
est de retirer le tissu  
impliqué dans la genèse  
des crises.*

### **Trois types d'enregistrement ?**

Oui, nous avons ainsi accès à des données très complémentaires.

L'activité des neurones peut être enregistrée par électrodes extracellulaires (un filament métallique plongé dans le tissu) qui donnent le même type d'information que l'EEG mais montrent aussi directement les potentiels d'action des cellules uniques, c'est à dire leur décharge. Il est ainsi possible d'étudier la décharge de centaines ou de milliers de cellules individuellement et la façon dont elles s'intègrent dans l'activité de groupe. C'est particulièrement important car je vous rappelle que dans la crise épileptique, les neurones déchargent trop ensemble (ils sont hypersynchrones).

On procède par ailleurs à des enregistrements intracellulaires. Le principe est de planter dans un neurone une très fine électrode creuse, en verre. On obtient une information directe et extrêmement précise sur l'activité d'une seule cellule : quel est son niveau de potentiel de membrane spontanément et au cours des activités normales et épileptiques, est-elle hyperpolarisée (c'est-à-dire empêchée de décharger, ce qui peut signifier inhibée), dépolarisée (c'est à dire poussée vers le seuil de déclenchement d'une décharge, donc excitée) ?

En complément de l'enregistrement d'une cellule, il est possible de savoir si elle possède telle ou telle protéine, ce qui éclaire notre compréhension de son fonctionnement.

Nous tentons de mener un troisième type d'enregistrement. Il s'agit de l'imagerie calcique. Cela consiste à charger les cellules avec une sonde informant sur son contenu en calcium. Cela permettra d'étudier le fonctionnement de toutes les populations cellulaires, y compris celui des cellules gliales qu'on ne peut pas enregistrer.

### **Concrètement qu'apporte l'étude de ces enregistrements dans le cas de la sclérose de l'hippocampe ?**

Mon prédécesseur Ivan Cohen a fait une découverte importante à ce sujet. Il faut se représenter le circuit de l'hippocampe : les informations entrent par le biais des neurones, sont traitées par une série de circuits et ressortent par une structure clé de l'hippocampe, le subiculum. Or, jusqu'à il y a quelques années, on s'était exclusivement attaché à l'étude de l'hippocampe y compris pour les modèles animaux. I. Cohen a montré que, dans le tissu humain épileptique, il n'existe pas d'activité remarquable dans l'hippocampe (la grande majorité des neurones y est morte comme je le disais plus haut). Par contre, on enregistre une activité épileptique tout à fait comparable à celle connue en EEG chez les patients, dans la structure de sortie de l'hippocampe : le subiculum. Cette zone est une fine bande de cortex de 1 cm de long sur 3 mm de large. Cette activité est spontanée et consiste en des bouffées de décharges neuronales synchronisées brèves. Elle correspond aux pointes de l'EEG des patients, c'est-à-dire l'activité épileptique entre les crises ou la signature épileptique du cerveau. Cette découverte a fait l'objet d'une publication en 2002 dans la revue Science. Conclusion : c'est le comportement des cellules du subiculum qu'il faut étudier. Et trouver quels sont les dérèglements qui conduisent à l'activité épileptique.

### **C'est ce qui fait l'objet de vos travaux actuels ?**

Oui ce sont des travaux faciles à mener sur des tranches de tissu puisque l'on peut bloquer ou activer les récepteurs aux neurotransmetteurs en ajoutant une drogue dans le bain de perfusion.

Je vous rappelle que le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur. Il est produit par les cellules pyramidales (90 % des neurones) et agit sur des récepteurs qui dépolarisent, donc excitent, les neurones. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur. Il est produit par les interneurones (10 % des neurones).

Voici les constatations que nous avons faites : Quand on bloque la transmission excitatrice due au glutamate, on bloque l'activité épileptique, ce qui n'est guère surprenant. Ce qui l'est beaucoup plus en revanche, c'est qu'en bloquant les récepteurs au GABA, on pourrait prédire un renforcement des activités (suppression de l'inhibition). Or, nos expériences ont montré le contraire : le blocage des récepteurs au GABA supprime l'activité épileptique. Ce résultat inattendu semble pouvoir expliquer en partie les caractéristiques "épileptiques" du tissu et l'inefficacité des médicaments antiépileptiques qui renforcent la transmission GABAergique.

Nous nous sommes alors efforcés de comprendre ce phénomène.

### Comment vous y êtes vous pris ?

Nous avons mené des enregistrements intracellulaires dans de multiples catégories de cellules pour comprendre leur comportement au cours des décharges épileptiques. Il est tout d'abord apparu que ce sont les interneurons qui déchargent en premier, lançant les bouffées épileptiques. Les cellules pyramidales entrent en scène dans un second temps. 80 % d'entre elles sont hyperpolarisées (inhibées), comme il est attendu car elles répondent à la libération de GABA par les interneurons. Par contre, 20 % des cellules pyramidales sont dépolarisées et excitées au cours de ces bouffées, ce qui signifie qu'elles sont excitées au lieu d'être dépolarisées par le GABA. Ce résultat signifie donc que la signalisation GABAergique est modifiée pour une population de cellules dans le tissu épileptique.

### Et comment expliquez vous ce phénomène ?

En préalable, il faut bien comprendre le mécanisme de la

transmission GABAergique. Lorsque le GABA active son récepteur, un canal de la membrane du neurone s'ouvre, laissant passer du chlore qui est chargé négativement. Si le chlore entre dans la cellule (situation normale), les charges négatives s'accumulent dans cette cellule en plus des charges négatives déjà présentes et elle est hyperpolarisée donc inhibée. À l'opposé, si le chlore sort de la cellule, celle-ci perd des charges négatives, donc se dépolarise, ce qui est excitateur. De manière approximative, c'est la quantité de chlore présente dans le neurone qui régit le sens de son mouvement à travers le canal : si la concentration intracellulaire est faible (situation normale), le chlore sera attiré dans la cellule (hyperpolarisation et inhibition) ; si la concentration intracellulaire est élevée, le chlore sera repoussé en dehors de la cellule (dépolarisation ± excitation). Cette situation est la norme au cours du développement mais n'est pas habituelle chez l'homme après la naissance.

Ainsi, c'est la concentration intracellulaire en chlore qui oriente les réponses au GABA. Nous devons donc nous intéresser à ce qui régule cette concentration intracellulaire en chlore. Le premier régulateur est une protéine nommée NKCC1 qui est produite très tôt au cours du développement. NKCC1 charge la cellule en chlore, favorisant les réponses dépolarisantes au GABA, ce qui est la règle au cours des premiers stades du développement, en particulier lorsque les réseaux de neurones s'établissent. Vers 33-35 semaines in utero chez l'homme, une nouvelle protéine, KCC2, apparaît. Son rôle est de vider la cellule en chlore. La concentration intracellulaire en chlore diminue et les réponses au GABA deviennent hyperpolarisantes et inhibitrices.

### Une perte de la protéine KCC2 peut-elle être en cause dans ces épilepsies ?

C'est une hypothèse que nous en sommes en train d'étudier. Nous pensons que dans cette épilepsie, la perte des cellules de l'hippocampe (la sclérose) prive le subiculum des informations qu'il doit normalement recevoir, ce qui est nommé déafférentation. Les cellules du subiculum pourraient lutter contre cette déafférentation en se replaçant dans la situation précoce du développement ou elles créent des connexions. D'où une perte de KCC2. Ce phénomène est déjà connu dans des modèles animaux. Il est intéressant de noter que cette situation existe dans de nombreuses épilepsies et ne se limite pas à la sclérose de l'hippocampe.

Nous avons étudié l'expression de KCC2 dans le subiculum humain épileptique en collaboration avec des chercheurs d'Helsinki.

Il existe tout d'abord environ 20 % de cellules pyramidales qui ont une concentration trop élevée en chlore (ce qui est comparable à la proportion de cellules excitées). Dans ce tissu, nous avons également trouvé que globalement 20-30 % des cellules n'exprimaient plus KCC2, ce qui est encore dans la même proportion. Nous avons enfin tenté de corrélérer directement l'expression de KCC2 par une cellule unique et son comportement hyper ou dépolarisé par le GABA. Cela a été un travail de longue haleine. C'est une manipulation très compliquée. Il faut marquer les cellules enregistrées en intracellulaire avec un colorant pour pouvoir étudier la synthèse de la protéine. On ne peut en marquer qu'une seule par tranche et il y a 80 % de perte. Mais, grosso modo, on a constaté que les cellules qui ont une réponse hyperpolarisante expriment toujours la protéine KCC2. En revanche, celles dont la réponse est dépolarisante en sont généralement dépourvues.

Le message essentiel à retenir c'est qu'il y a une modification de la concentration en chlore dans une sous population de cellules et que celle-ci est liée à la perte de KCC2. Cette modification perturbe la transmission GABAergique, qui, normalement inhibitrice, devient excitatrice. Elle est probablement liée à la déafférentation du subiculum, situation rencontrée dans de nombreuses autres épilepsies.

### En quoi ces découvertes pourraient-elles avoir une conséquence sur les traitements ?

Bien évidemment, on s'est posé la question de savoir s'il existait des médicaments qui agissent sur ces fameuses protéines. La réponse est oui. Et ce sont tout simplement les diurétiques. Ces protéines, NKCC1 et KCC2, existent dans le rein et régulent la concentration de l'urine. L'un de ces diurétiques, le bumétanide, est très intéressant car il agit beaucoup plus sur NKCC1 que sur KCC2. Si on l'administre à petites doses, il ne va agir que sur NKCC1 et bloquer ainsi le chargement de la cellule en chlore. Ainsi, la concentration en chlore va diminuer et les cellules vont retrouver des réponses hyperpolarisantes inhibitrices au GABA.

Les diurétiques semblent donc pouvoir présenter des effets antiépileptiques, comme déjà suggéré chez certains patients recevant des diurétiques pour une autre raison. Nous avons pu tester sur nos tranches de tissu humain l'effet antiépileptique du bumétanide. Nous continuons les expériences sur un modèle animal d'épilepsie temporaire de manière à évaluer l'efficacité sur un animal entier et à trouver la dose optimale. Puis devraient venir les essais cliniques. L'avantage est que la molécule est déjà connue et utilisée depuis plusieurs dizai-

nes d'années et que l'on connaît son innocuité. Elle est, de plus, peu chère. J'insiste sur le fait que l'on en est encore au stade de la recherche et non des applications.

La véritable innovation de cette voie pharmacologique est qu'elle ne fait pas que renforcer "aveuglément" la transmission GABAergique. Elle la "réduque" dans les cellules où le GABA était dépolarisant et la renforce dans celles qui étaient normalement hyperpolarisées.

La mise en évidence de cette voie thérapeutique a également l'originalité de découler des travaux de recherche menés directement sur le tissu cible, le tissu cérébral humain épileptique, en s'affranchissant des modèles animaux. L'accès à ces précieux tissus permet de découvrir un dysfonctionnement spécifique, puis de revenir au malade avec une hypothèse thérapeutique. ■

## DERNIÈRE MINUTE

### "Travailler avec l'Épilepsie" vient d'être actualisé

Parce que l'insertion professionnelle des personnes souffrant d'épilepsie est un des facteurs essentiels de leur intégration sociale, la FFRE a initié cet ouvrage fondamental en 1998, en partenariat avec le programme Cinergie de la Fédération Française de Médecine du Travail, des médecins de la Ligue Française contre l'Épilepsie et des membres des associations de malades.

La nouvelle édition répond aux mêmes objectifs.

Ce document s'adresse en priorité aux médecins généralistes, aux neurologues, et aux médecins du travail : en le réalisant, les auteurs ont cherché à "mettre du lien" entre ces spécialités. Leurs objectifs ?

- continuer à mieux faire comprendre la maladie dans la diversité de ses expressions,
- effacer, dans le milieu ordinaire de travail, les représentations péjoratives de l'épilepsie,
- susciter plus encore le dialogue et la réflexion partagée entre les acteurs du champ médical et social,
- renforcer la qualité de l'accompagnement des personnes ayant une épilepsie.

**Les Journées Nationales de l'Épilepsie 2006 auront lieu la semaine du 16 au 21 octobre**

**Nous vous donnerons tous les détails dans notre prochain journal**

## La FFRE est heureuse de vous annoncer la sortie de « Tenace », un livre sur la vie de Marion Clignet.



**La vie de Marion est formidable : atteinte d'épilepsie, elle a décidé de se battre contre la maladie, mais aussi de se battre contre la montre...et de devenir championne de vélo.**

Marion a gagné plus de 180 courses, six titres mondiaux, deux médailles d'argent olympiques, dix titres français, plusieurs titres américains.

Et elle a osé parler ouvertement de son épilepsie, bravant les préjugés et soutenant les regards méfiants, parfois chargés de crainte, de son entourage personnel et professionnel.

**Tenace ? Une formidable leçon d'espoir et de courage.**

**Une raison d'espérer.**

*Quelques mots de Marion Clignet, porte-parole de la Fondation.*

**Marion, pourriez-vous dire ce qui vous a poussée à écrire Tenace ?**

J'ai écrit ce livre, parce que je voulais encourager les jeunes atteints d'épilepsie : j'avais envie de leur dire

qu'il ne faut surtout pas arrêter de vivre à cause de la

maladie. De toutes manières, la vie est une lutte, quand on agit avec passion.

Pour ma part, j'ai vécu des choses formidables, j'ai connu des hauts et des bas, et j'ai eu envie de faire partager mon expérience. J'ai voulu dire, aussi, à quel point pour moi, le sport a pu être un antidote à mes problèmes.

**Et pourquoi soutenez-vous la FFRE ?**

Je soutiens la Fondation, parce que j'ai mis très longtemps à trouver le bon traitement. Je pense que c'est grâce à la recherche que l'on va réussir à mieux comprendre toute la complexité de l'épilepsie, et à trouver les médicaments adéquats pour chacun.

**Quels sont vos projets, maintenant ?**

Je suis actuellement directeur sportif d'une équipe masculine de cyclisme. Je souhaite aussi développer mes méthodes d'entraînement sur un logiciel et je me mets donc à l'informatique. Pour l'avenir plus lointain ? J'ai envie de continuer à découvrir d'autres pays, d'autres cultures, à travers des voyages ou des compétitions de raids d'aventures...A suivre !

**Si vous deviez réaliser un rêve, quel serait-il ?**

J'ai beaucoup de rêves ! Un me tient particulièrement à cœur : voir un jour les êtres humains traités à égalité, dans ce qu'ils entreprennent ; par exemple les femmes dans le sport ou dans leur milieu professionnel. Et que notre monde arrête de se battre...

TENACE est en vente à la FFRE, au prix de 10 €, frais de port inclus.

Pour le recevoir, adressez votre commande à Colette Viennot, accompagnée d'un chèque à l'ordre de la FFRE - 9 avenue Percier 75008 Paris

**LES FONDS COLLECTÉS AVEC CET OUVRAGE IRONT INTÉGRALEMENT À LA RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE.**



## Centre de référence Maladies Rares, pour les encéphalopathies épileptiques de l'enfant et de l'adolescent

Coup de projecteur sur une structure très spécialisée qui vient d'obtenir son label...

Le Centre de référence Maladies Rares pour les encéphalopathies épileptiques est composé de deux entités qui fonctionnent en synergie et qui travaillent ensemble dans les faits depuis de nombreuses années : l'une en charge des enfants à l'hôpital Necker est dirigée par le Professeur Dulac, l'autre qui prend le relais avec les adolescents et les adultes à la Salpêtrière est dirigée par le Professeur Baulac. L'ensemble est coordonné par le Professeur Olivier Dulac. Cette synergie est extrêmement importante. En effet, ces maladies démarrent souvent très précocement dans la toute petite enfance et vont persister toute la vie. La symptomatologie centrale est l'épilepsie : soit des crises très nombreuses avec une résistance fréquente aux traitements, soit une activité électroencéphalographique très perturbée même en l'absence de manifestations épileptiques extérieures.

### Des handicaps très lourds qui isolent le malade

Mais l'épilepsie est souvent accompagnée d'autres problèmes. Les malades sont atteints en général d'un polyhandicap très lourd pour les familles : régression des acquisitions, retard mental, handicap moteur, troubles psychiatriques. Les causes de ces encéphalopathies sont multiples : maladies dégénératives du cerveau d'origine métabolique, immunologique ou génétique, malformations cérébrales. Parfois, c'est l'activité électrique cérébrale, anormale elle-même, qui est à l'origine des déficits neurologiques.

### Dépister et identifier la maladie pour une meilleure prise en charge

Il est fondamental de reconnaître précocement ces pathologies car elles peuvent être aggravées par des traitements antiépileptiques non appropriés. Inversement, avec un traitement adapté on peut parfois considérablement en améliorer le pronostic. D'où l'importance d'une prise en charge, dès le départ, par des spécialistes qui identifient chacune d'entre elles. Par ailleurs très souvent à partir de l'adolescence, les malades du fait de la lourdeur de leur pathologie sont obligés de quitter le milieu familial et de vivre dans des institutions spécialisées, dans des lieux de vie éloignés où ils n'ont plus de suivi neurologique spécialisé, ou parfois même sont en milieu psychiatrique. Cela peut parfois avoir des conséquences dramatiques car ils ne bénéficient plus des dernières avancées thérapeutiques et continuent des traitements dépassés occasionnant beaucoup d'effets secondaires.

Enfin, ces pathologies ne sont pas fixées dans le temps, certaines s'aggravent, d'autres voient leurs symptômes se modifier, d'autres enfin s'améliorent. Il faut donc ajuster le traitement en fonction de l'évolution de la maladie et de l'âge du patient.

Pour toutes ses raisons, il est extrêmement important qu'on puisse assurer une transition de la prise en charge, un passage de témoins entre les enfants, les adolescents et les adultes grâce à la collaboration d'équipes spécialisées prenant en charge tous les âges de la vie.

### Un Centre très spécialisé et pluridisciplinaire

La création de ce Centre a pour but d'élaborer des consensus pour le diagnostic et pour la prise en charge thérapeutique, de permettre de mieux connaître ces maladies et d'élaborer des projets de Recherche. Par ailleurs, certaines de ces maladies étant héréditaires, un conseil génétique est mis à la disposition des familles souvent inquiètes pour la fratrie. Le Centre prend aussi en charge en parallèle de l'épilepsie, les problèmes cognitifs, moteurs et psychiatriques, propose des bilans, des rééducations.

La partie du Centre situé à la Salpêtrière comporte un service d'hospitalisation comprenant 15 lits pour les adolescents et les adultes dans le pavillon Paul Castaigne. Les patients peuvent y être hospitalisés pour des bilans ou pour passer des "coups durs" (recrudescence de crises, nécessité d'adaptations thérapeutiques...). Trois autres lits sont réservés aux enregistrements Vidéo-EEG.

*"Par définition une maladie rare touche moins d'une personne sur 2000. Cela paraît peu et pourtant c'est beaucoup. Toutes les maladies rares confondues représentent 5% de la population. Ce Centre est un projet qui nous tient à tous énormément à cœur. Notre objectif est de travailler de manière coordonnées avec des équipes en province prenant déjà en charge ses pathologies, de faire connaître au maximum l'existence de ce centre et que le plus grand nombre de malades profitent de soins éclairés. Notre projet initial était que le Centre comprenne des services parisiens et aussi provinciaux de manière à répondre à une demande qui est importante dans toute la France. Ceci n'a pas été le cas pour des raisons budgétaires. Mais on ne désespère pas d'y arriver",* conclut le docteur Isabelle An, épileptologue dans ce Centre.

*Informations recueillies par Marie-Noëlle du Peyrat auprès du docteur Isabelle AN, épileptologue dans l'équipe du Professeur Baulac (Hôpital Pitié-Salpêtrière)*

## Décrypter les signes annonciateurs d'une épilepsie en gestation

**On sait que chez certaines personnes une épilepsie peut se déclarer à la suite d'agressions initiales telles que des convulsions, un traumatisme crânien ou une méningite. Mais l'intervalle qui s'écoule entre l'agression et l'apparition des crises peut aller de quelques jours voire quelques heures à... plusieurs dizaines d'années. Pendant cette période de latence ou épileptogenèse, un phénomène de réorganisation et de modification des circuits du cerveau, encore très mal connu et compris, va intervenir pour déboucher sur une première crise. Et, puisque fort heureusement seule une minorité des personnes susceptibles de l'être va être touchée, la prospective systématique est très difficile.**

Cette constatation ouvre aux chercheurs des voies d'études intéressantes. Il semblerait en effet judicieux d'intervenir pendant la période d'épileptogenèse plutôt que d'attendre l'apparition des crises et des traitements parfois handicapants que cela implique. La mise en évidence de marqueurs annonciateurs de la maladie est l'un des axes de recherche sur lequel travaille Christophe Bernard de l'INSERM de Marseille sur des modèles animaux, rats ou souris.

*"Les études ont démontré un facteur commun chez tous les sujets pendant la période d'épileptogenèse : le cerveau est hyperexcitable et présente des activités de type interictal avec des pointes d'onde. Le problème est que l'EEG de surface n'est bien souvent pas suffisamment efficace si cette activité est profonde.*

*Un autre marqueur significatif est la dégradation des performances cognitives qu'on peut aisément mesurer.*

*L'une des voies envisageables serait de pouvoir traiter tous les patients ayant subi une agression du cerveau avec des médicaments de très faible dose et de stopper ainsi le processus menant à une épilepsie et à un traitement beaucoup plus délétère. Mais pour cela il faut comprendre exactement ce qui se passe et c'est ce à quoi nous travaillons."* explique Christophe Bernard.

## PERMIS DE CONDUIRE

L'arrêté du 21 décembre 2005, fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée, est paru au Journal Officiel de la République française le 28 décembre 2005 (Ministère des Transports, de l'Équipement, du Tourisme et de la Mer, Ministère de la Santé et des Solidarités).

D'application immédiate, ce nouvel arrêté est l'un des résultats du rapport Domont publié en juillet 2003.

Il concerne 72 pathologies ou situations cliniques réparties en VI classes ; La neurologie entre dans la classe IV intitulée : "pratiques addictives - Neurologie - Psychiatrie" ; L'épilepsie concerne la rubrique 4.6 intitulée : "crise épileptique, épilepsies (autres perturbations brutales de l'état de conscience)".

**Permis Groupe léger** : compatibilité temporaire d'un an en fonction de l'avis spécialisé qui jugera de la réalité de l'affection, de sa forme clinique, des traitements suivis et des résultats thérapeutiques.

**Permis Groupe lourd** : en cas d'épilepsie active, incompatibilité.

En cas d'antécédent d'épilepsie, une compatibilité temporaire d'un an pourra être envisagée après avis d'un neurologue agréé qui jugera de la forme clinique de l'affection, des traitements suivis et de l'absence de crise depuis au moins trois ans.

Avis spécialisé.

Les risques additionnels liés à la conduite du groupe lourd et aux conditions de travail seront envisagés avec la plus extrême prudence.

### Commentaires :

Le professeur Hervé Vespignani était membre de la commission Domont au titre de la Ligue Française contre l'Épilepsie. C'est à lui que nous devons les commentaires suivants :

Le progrès est considérable même si pour le groupe léger la mention d'une "compatibilité temporaire d'un an" oblige à des contrôles annuels par les commissions médicales primaires des permis de conduire. Cette contrainte peut-être comprise en considérant que l'épilepsie n'apparaît plus dans la liste des maladies incompatibles

avec la conduite d'un véhicule du groupe léger ; La conduite automobile sera autorisée lorsque les conditions sont remplies en fonction "de l'avis spécialisé qui jugera de la réalité de l'affection, de sa forme clinique, des traitements suivis et des résultats thérapeutiques". Cette autorisation doit être documentée par la mention d'un suivi au moins annuel, ce qui est somme toute acceptable même pour une épilepsie supposée stabilisée. Ce suivi est assuré par le neurologue qui remettra annuellement un avis au malade qu'il est

amené à suivre, cet avis faisant mention des informations permettant à la Commission de pouvoir prendre la décision nécessaire. Cette contrainte est donc un progrès car elle permettra au très grand nombre d'épileptiques qui conduisent actuellement de pouvoir le faire dans le respect de la réglementation, ce qui n'est pas le cas actuellement. On comprendra aussi que cette évolution du groupe I était nécessaire pour permettre une évolution de la législation du groupe "lourd", c'est-à-dire en l'occurrence le seul groupe considéré comme professionnel, selon les textes français.

Nous rappellerons sur ce plan que les textes antérieurs faisaient mention du seul mot "incompatibilité" ce qui correspondait en pratique à une impossibilité totale et définitive de la reprise de la conduite des véhicules du groupe lourd.

À ce titre, il est éminemment important de bien relever que cette évolution des textes réglementaires

s'est faite en parfait accord et concertation entre la Ligue Française contre l'Épilepsie, la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie et les associations de malades : AISPACE, BFE. Cette démarche unique et résolue a permis cette évolution très attendue.



## Aidez-nous à être toujours plus ambitieux !

Incitez vos proches ou vos relations à combattre l'épilepsie avec vous. Toute somme, même modeste, contribue à faire avancer la recherche. Et rappelez-vous que vous bénéficiez de **66 % de réduction d'impôt** par rapport au montant de votre don.

Pour mémoire : la FFRE, reconnue d'utilité publique, est apte à recevoir des legs, et bénéficie de plein droit d'une exonération fiscale pour l'intégralité des droits de succession

### LE LEGS ? IL N'EST PAS TROP TÔT POUR EN PARLER.

Pour un premier échange, n'hésitez pas à contacter **Claire Cachera**, Secrétaire Général de la Fondation FFRE.

Si vous donnez :	Cela vous revient à :
40 €	13,60 €
75 €	25,50 €
120 €	40,80 €
195 €	66,30 €