

RECH & RECHES

ET PERSPECTIVES

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

EDITORIAL

5000 chercheurs, neurologues, neuropsychiatres, techniciens se sont réunis à Paris à l'occasion de 26^{ème} congrès mondial sur l'épilepsie.

Pendant plusieurs jours, ils ont croisé leurs connaissances, leurs découvertes, leurs idées, leurs projets. On ne peut qu'être optimiste sur les conséquences d'un tel congrès. Tout d'abord parce qu'il a révélé une découverte en recherche fondamentale sur le rôle inhibiteur et excitateur d'une molécule. Ensuite parce qu'il a permis de faire le point sur la qualité de vie de la personne épileptique dans de nombreux pays. Enfin parce que les malades et leurs associations ont été impliqués dans les travaux du congrès à l'occasion d'une journée francophone. Que les organisateurs du congrès en soient remerciés.

Au-delà de tous les enrichissements résultant du croisement des expériences, c'est aussi une dynamique qui s'est créée, qu'il nous faudra entretenir. Par ses bourses, par ses colloques, par son action quotidienne sur tous les aspects de la maladie, les souffrances de ceux qui en sont atteints, la Fondation s'y emploiera avec, nous n'en doutons pas, votre plein soutien.

Bernard Esambert, Président

DOSSIER

Le 26^e congrès international sur l'épilepsie : un pari réussi !



Alexis Arzimanoglu,
Président du 26^e congrès international sur l'épilepsie.

Cinquante millions de personnes dans le monde avec une épilepsie active; cinq cent mille en France : voici les enjeux du 26^{ème} congrès international d'épilepsie, tenu pour la première fois en France en août de cette année. Sa réussite était une obligation pour les équipes françaises, connues dans le monde pour leur importante contribution aux connaissances actuelles dans le domaine. Le résultat, un indiscutable succès avec plus de 5000 participants, un chiffre encore jamais atteint, des salles pleines jusqu'à la session de clôture et plus de 1400 propositions de travaux à présenter.

Résultat du travail d'une communauté scientifique très active, ce congrès a prouvé qu'il est possible de combiner, dans pratiquement toutes les sessions, l'épileptologie clinique, la recherche fondamentale et les aspects sociaux. Ces 3 axes, représentaient la ligne conductrice du comité d'organisation et du conseil scientifique, pour un congrès délibérément placé sous l'enseigne de la prise en charge globale du patient ayant une épilepsie.

Mais l'épilepsie n'est pas une maladie comme les autres. Il existe plusieurs épilepsies, de causes et de pronostics différents. Il était donc important de construire un programme scientifique en intégrant non seulement les progrès dans le domaine, mais aussi en mettant en exergue l'importance des pathologies associées, cause ou résultat de l'épilepsie. Des sessions entières ont ainsi été consacrées à la dépression, à l'anxiété, aux troubles de l'apprentissage, mais aussi aux pathologies neurologiques causes d'épilepsie. Car cette dernière ne vient pas simplement s'ajouter au handicap de la maladie de fond. Le caractère imprévisible des crises potentialise ce handicap qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Réussir un congrès international sur le caractère global de l'épilepsie n'est faisable qu'avec l'implication de tous les partenaires concernés. Il était donc important d'attirer, outre les médecins et chercheurs des différents pays du monde, les médecins en cours de spécialisation, les associations de patients et les autorités (ce qui a été fait grâce à la participation des associations du Bureau International et à la journée francophone qui a donné la parole à toutes les associations françaises et aux patients), les maisons d'édition et l'industrie pharmaceutique. Le rôle de cette dernière ne s'est pas limité à l'indispensable soutien financier. En étroite collaboration avec les organisateurs, elle a soutenu des symposia avec des thématiques rattachées à celles du congrès. La présence des équipes scientifiques françaises a été forte, ainsi que l'interaction avec les équipes internationales.

Les médias, dont la presse nationale, se sont fait l'écho de ce succès facilitant ainsi la lutte pour une prise en charge globale de nos patients et aidant à corriger les mythes qui, encore à notre époque, entourent cette pathologie si fréquente. Le 26^{ème} congrès en France, un **pari réussi**. A nous, équipes françaises, de garder le rang atteint aujourd'hui, en multipliant les projets de recherche, la collaboration entre équipes d'excellence, les idées et les efforts pour une prise en charge adaptée aux besoins des patients, et les initiatives consensuelles de la part des associations. ■

Alexis Arzimanoglou

Neurologue-neuropédiatre, Unité d'épileptologie pédiatrique, service de neuropédiatrie, hôpital Robert Debré (AP-HP)

Quelques bonnes nouvelles du côté du Congrès



Philippe Ryvlin,
Président du comité
scientifique du congrès

Le 26^{ème} Congrès International sur l'Epilepsie qui s'est tenu à Paris du 28 août au 1^{er} septembre 2005 a réuni plus de cinq mille participants de tous pays autour de sessions la plupart du temps pluridisciplinaires. Philippe Ryvlin, neurologue à Lyon, a accepté de commenter pour nous les avancées les plus importantes retenues parmi les nombreux travaux et communications qui ont été présentés.

FFRE : Docteur, vous étiez président du comité scientifique de ce vingt sixième congrès sur l'épilepsie. Pouvez-vous nous donner un bref aperçu des points forts qui ont marqué ces journées ?

Philippe RYVLIN : Si on ne veut retenir que l'essentiel, car le contenu de ce congrès a été extrêmement riche, il faut noter en premier une très importante découverte en recherche fondamentale expérimentale. Mais souligner aussi des avancées très significatives d'une part en matière de recherche clinique sur les grossesses de femmes souffrant d'épilepsies et d'autre part sur l'angoissant problème de la mortalité dans les cas d'épilepsies pharmacorésistantes. Sans oublier la très prochaine commercialisation de deux nouveaux médicaments.

FFRE : Pouvez vous développer succinctement chacun de ces points.

Philippe RYVLIN : En ce qui concerne la recherche fondamentale expérimentale pratiquée soit sur l'animal soit sur des tranches de tissu de sujets épileptiques opérés, il s'est dégagé, lors de ces rencontres, un consensus très net au niveau de plusieurs équipes qui se sont intéressées de très près à une particularité méconnue du système gabaergique.

FFRE : Traduction pour les non initiés ?

Philippe RYVLIN : Il faut savoir tout d'abord, pour comprendre la portée de cette découverte, qu'il existe dans le cerveau deux sortes de molécules. Les unes ont tendance à avoir sur les cellules un rôle excitateur, les autres un rôle inhibiteur. Le GABA, molécule que nous sécrétons dans notre cerveau, est un acide aminé très important puisqu'il est le système inhibiteur principal du cerveau, connu depuis

longtemps et qui peut, on le devine aisément, jouer un rôle non négligeable dans l'épilepsie puisque celle-ci se traduit d'une certaine manière par une hyperexcitabilité du cerveau.

Or on vient de découvrir un fait nouveau : dans certains cas d'épilepsie, le GABA se met à jouer un rôle paradoxal dans la mesure où, au lieu d'être un facteur d'inhibition, il devient facteur d'excitation.

FFRE : Et sait-on d'où vient cette aberration ?

Philippe RYVLIN : Oui, c'est parce que l'action inhibitrice de cette molécule dépend de l'état de la cellule sur laquelle elle va se fixer, et, en particulier, de la concentration en chlore de cette cellule. Dans un neurone normal mature, il doit y avoir plus de chlore à l'extérieur qu'à l'intérieur grâce à l'action de transporteurs qui, en permanence, rejettent le chlore à l'extérieur de la cellule. Quand le GABA vient se fixer sur le neurone il ouvre un canal qui va faire entrer massivement le chlore, cette action entraînant une inhibition de la cellule. Or, probablement pour des raisons liées aux transporteurs du chlore, ce système s'inverse parfois, les cellules contiennent trop de chlore et le GABA provoque alors une sortie de chlore au lieu d'une entrée.

FFRE : Quelles sont les conséquences de cette découverte ?

Philippe RYVLIN : Elles sont très prometteuses car cela ouvre la porte à de nouveaux médicaments susceptibles d'agir sur ces fameux transporteurs du chlore. On sait d'ores et déjà qu'un diurétique connu depuis trente ans semble avoir un effet positif sur ces transporteurs. Et les recherches continuent.

FFRE : Venons en maintenant à la recherche clinique.

Philippe RYVLIN : Dans ce domaine, les avancées concernent essentiellement la grossesse. En effet certains registres d'observation de grossesses de femmes souffrant d'épilepsies commencent à arriver à maturité. Ils incluent pour certains d'entre eux plusieurs milliers de femmes, ce qui permet de déduire des résultats déjà significatifs qui confirment bien souvent des faits connus.

Dans le registre européen, on s'est surtout intéressé à l'effet des crises, et tout particulièrement des états de mal, sur le fœtus. Il s'avère que la mort fœtale suite à un état de mal reste tout à fait exceptionnelle.

Quant aux malformations fœtales potentiellement liées aux médicaments, là encore les constatations sont plutôt rassurantes : chez la femme "normale" le risque se situe entre 2 et 4 % et il n'est que de 4 à 8 % chez la femme épileptique, ce qui reste un risque raisonnable.

FFRE : Les risques sont-ils les mêmes pour tous les médicaments ?

Philippe RYVLIN : Si on regarde molécule par molécule, il est certain que la Dépakine semble présenter plus de risques que d'autres et en particulier que le Tegretol. Là encore cela confirme des résultats déjà connus empiriquement. Néanmoins la différence, si elle justifie d'éviter la Dépakine chez une jeune femme dont on sait qu'elle a un désir de grossesse, ne justifie pas de l'arrêter chez une femme déjà parfaitement bien stabilisée. Tout dépend du type d'épilepsie car il y a aussi des risques à changer de traitement. Le bébé peut en effet souffrir davantage encore de crises incontrôlées. Cela se discute au cas par cas. Il faut obligatoirement informer la patiente et peser avec elle le bien fondé de l'un ou l'autre choix.



FFRE : Qu'en est-il du devenir des enfants nés sans malformations ?

Philippe RYVLIN : Là encore les résultats tendent à montrer qu'il y a plus de problèmes de retard mental léger ou de moindre performance intellectuelle chez les enfants dont les mères étaient sous Dépakine. C'est

un sujet très sensible, qui nécessite de plus amples recherches. Quand tous les registres seront à maturité et que certains points auront été confirmés, on pourra émettre des recommandations plus formelles.

FFRE : Passons maintenant au problème terriblement sensible et délicat de la mortalité. Il semblerait que le risque soit surtout lié aux cas pharmacorésistants ?

Philippe RYVLIN : Il y a effectivement des cas de SUDEP (sudden unexpected death) ou « mort soudaine inattendue » dans l'épilepsie. Et contrairement à ce que l'on pourrait croire, ils ne sont pas si rares que cela. Le risque est de 1 pour 200 patients par an soit 10 % sur vingt ans. Ce sont les jeunes adultes qui sont les plus exposés. C'est un vrai problème très préoccupant qu'on a beaucoup éludé en France. Heureusement la FFRE s'y intéresse de très près actuellement et lance des travaux sur le sujet.

FFRE : A-t-on fait des progrès de ce côté là ?

Philippe RYVLIN : La tragédie que représentent ces morts soudaines est une des raisons qui justifie l'acte chirurgical. Les avancées évoquées au cours de ce congrès concernaient essentiellement l'impact de la chirurgie. Quelques études ont été publiées sur le sujet, notamment une étude anglaise. Cette étude comme les études américaines précédemment publiées, démontre que tous les malades ne sont pas égaux face à la chirurgie et que tous n'en sortent pas guéris. Parmi les cas de guérison, on observe beaucoup moins de SUDEP. Cela tendrait à prouver que la chirurgie peut non seulement avoir un effet sur l'épilepsie en elle-même mais aussi limiter de manière importante les risques de décès. Cela fait néanmoins l'objet d'un débat, et une étude impliquant plusieurs équipes françaises est actuellement en cours pour répondre à ces questions.

FFRE : A-t-on avancé sur le plan des médicaments ?

Philippe RYVLIN : Il existe désormais de nouvelles indications pour le Keppra chez l'enfant et dans les épilepsies généralisées idiopathiques. En terme de nouveaux médicaments, deux traitements ont été présentés et vont être prochainement commercialisés en France : le Prégabaline et le Zonizamide. Ils seront très bientôt disponibles pour les épilepsies pharmacorésistantes. ■

Dr Philippe Ryvlin,
Professeur de Neurologie, Hôpital neurologique
Pierre Wertheimer, Lyon

Comment les bourses de la Fondation sont-elles attribuées ?

Chaque année, le conseil d'administration de la FFRE détermine le montant global de la subvention qui sera attribuée à la recherche. Un large appel d'offres est ensuite lancé auprès de la communauté des chercheurs spécialisés en épileptologie.

Les dossiers présentés sont évalués par deux experts extérieurs à la Fondation, et c'est le conseil scientifique qui procède à la sélection des lauréats.

Les bourses de 30 000 € sont destinées à subventionner des projets de recherche fondamentale ou clinique de grande ampleur, conduits par une équipe ou plusieurs équipes en collaboration.

Le prix Valérie Chamailard récompense un travail de recherche réalisé sur l'épilepsie de l'enfant ou de l'adolescent.

Dans les années suivant l'attribution d'une bourse, les lauréats sont invités à présenter une communication sur leurs travaux, au cours d'une manifestation scientifique.



FONDATION FRANÇAISE POUR LA RECHERCHE SUR L'ÉPILEPSIE

SOUTIEN À LA RECHERCHE 2005

Bourses FFRE
TOUTES RECHERCHES SUR L'ÉPILEPSIE
Docteur, Post-Doc
15 000 € chacune

Contrats de Recherche
TOUTES RECHERCHES SUR L'ÉPILEPSIE
30 000 € chacun

Prix FFRE
Fondation Valérie Chamailard
sous l'égide de la Fondation de France
RÉCOMPENSE UN TRAVAIL DE RECHERCHE FONDAMENTALE SUR L'ÉPILEPSIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT
Docteur, Post-Doc
15 000 €

→ Le jury sera composé du Comité Scientifique, d'un expert français spécialisé dans le domaine et d'un expert étranger francophone.

→ Les dossiers de candidatures sont disponibles sur internet et/ou au secrétariat de la

Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie
5, avenue Percier 75008 Paris • Téléphone : 01 47 81 67 06 • Télécopie : 01 40 61 01 49
E-mail : FFRE@fondation-epilepsie.fr • www.fondation-epilepsie.fr

Date limite de réception des dossiers
25 mars 2005

Les lauréats 2004

En 2004, à la suite de l'appel d'offres à projets de recherches, la FFRE a reçu plus de cinquante dossiers de demande de subventions. Malgré la très grande qualité de la majorité d'entre eux, tous n'ont pu être retenus, faute de financement.

Grâce à vos dons, 120 000 € ont été affectés cette année ; ils ont été attribués à :

● **Isabelle BIDAUD - IGF Montpellier**

Analyse fonctionnelle des mutations des canaux calciques de type T impliquées dans l'épilepsie infantile de type absence (CAE)

Prix Valérie Chamailard, sous l'égide de la Fondation de France.

● **Christophe BERNARD - EMI 9926 - Marseille**

Réorganisation des réseaux hippocampiques dans l'épilepsie du lobe temporal

● **Olivier CAILLARD - INSERM UMR 641 - Marseille**

Altérations précoces du réseau inhibiteur dans l'épilepsie

● **Mireille LERNER NATOLI - IGF - Montpellier**

Angiogenèse et épilepsie du lobe temporal : quelles conséquences sur l'épilepsie chronique ?

● **Pierre SZEPETOWSKI - INSERM UMR 491 - Marseille**

Identification des partenaires de la protéine codée par SRPX2, gène mutée dans des pathologies de l'aire rolandique.

La Fondation tient à remercier vivement tous les membres du Conseil Scientifique pour leur engagement bénévole, leur fidélité et leur rigueur.

- **Pr. Olivier Dulac**, Président du Conseil Scientifique, Hôpital Necker, Service de Neuropédiatrie, Paris
- **Dr. Christophe Bernard**, U29 Inserm - Inmed, Marseille
- **Pr. Alexis Brice**, Inserm U289, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
- **Pr. Thierry Deonna**, CHU, Unité de Neuropédiatrie, Lausanne
- **Dr. Philippe Kahane**, Clinique neurologique, Hôpital Albert Michalon, Grenoble
- **Pr. François Mauguière**, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon
- **Dr. Richard Miles**, Inserm EMI 224, CHU Pitié Salpêtrière, Paris

À propos des épilepsies de l'enfant

● Une forme particulière d'épilepsie chez l'enfant très jeune

Une forme d'épilepsie encore non identifiée, intermédiaire entre une épilepsie du nourrisson (le syndrome de West) et une de l'enfant d'âge scolaire (syndrome de Lennox-Gastaut) a été décrite lors du congrès. Sa méconnaissance a jusque-là retardé considérablement la mise au point des traitements les plus appropriés. Aujourd'hui, avec un traitement plus adapté on peut réduire son impact sur les fonctions d'apprentissage.

● Troubles de l'apprentissage et épilepsie

On commence à traiter de mieux en mieux les troubles de l'apprentissage chez le petit enfant selon les formes de l'épilepsie car on en comprend de mieux en mieux les mécanismes sous-jacents ce qui permet d'adapter la stratégie de rééducation.

● L'épilepsie infantile dans les pays en voie de développement

Au cours du congrès, l'attention du public a été attirée sur le problème de l'épilepsie dans les pays en voie de développement et sur les pathologies associées à la maladie en rapport avec les maladies infectieuses, la déshydratation et les troubles nutritionnels.

Beaucoup d'ouvrages ont été écrits sur le sujet pour tenter de sensibiliser à cette question les médecins du tiers monde. Les industriels font des efforts pour fournir des médicaments à bas prix. Mais il reste encore beaucoup d'efforts à faire dans ces deux domaines

D E R N I È R E M I N U T E

les prochaines Journées Nationales de l'Épilepsie auront lieu en octobre 2006

Elles seront organisées par le Comité National de l'Épilepsie, constitué en 2004 autour de la FFRE, de la ligue Française contre l'Épilepsie et des principales associations de patients : BFE, Arpeije, Aispace et Eole.

Le thème général, portant sur la méconnaissance de l'épilepsie, se déclinera aussi bien en actions régionales qu'en un événement national médiatique, sur lequel travaille actuellement le CNE.

Une nouvelle encourageante : un centre pour les encéphalopathies épileptiques de l'enfant et de l'adulte vient d'obtenir le label de "Centre de référence pour Maladie Rare."

L'encéphalopathie épileptique se distingue de l'épilepsie par sa rareté et la sévérité de son impact sur les fonctions cognitives ou motrices. Ce concept, développé depuis une vingtaine d'années (Dulac) et qui a récemment été accepté par la communauté internationale (Engel Jr. 2001), traduit une situation intermédiaire entre l'épilepsie, maladie intermittente caractérisée par des crises épileptiques dans l'intervalle desquelles le sujet peut vivre normalement et l'état de mal épileptique, qui réalise un état épileptique continu.

Dans l'encéphalopathie épileptique, les crises sont brèves, bien que parfois invalidantes (par exemple les chutes), voire au second plan par leur fréquence et leur sévérité, tandis que la détérioration cognitive et/ou motrice tiennent le devant de la scène. Il s'agit d'une pathologie évolutive, posant des problèmes diagnostiques (reconnaissance précoce qui a un impact sur les possibilités thérapeutiques, et identification du mécanisme) et de prise en charge. Elle englobe des syndromes tels que ceux d'Ohtahara, de West, de Lennox-Gastaut...

Le label "Maladie Rare" paraît être la réponse adéquate à cette nécessité de concentrer les compétences multidisciplinaires indispensables pour permettre une prise en charge précoce et optimale de cette pathologie, qui peut être aggravée par un traitement non adéquat.

La Fondation vous informera, bien entendu, des suites de cette décision prometteuse. ■

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.

Avantages fiscaux antérieurs		Nouveaux avantages fiscaux	
Montant du don	revient à	Montant du don	revient à
30 €	15 €	40 €	13,60 €
60 €	30 €	75 €	25,50 €
95 €	47,50 €	120 €	40,80 €
155 €	77,50 €	195 €	66,30 €