

Que faire?

Épilepsie pharmacorésistante sur lésion diffuse

Violeta Echeverria Martin^a, médecin diplômée; Dr méd. Serge Vulliémaz^b; Prof. Dr méd. Shahan Momjian^c;Prof. Dr méd. Andrea Rossetti^d; Dr méd. Paola Vassallo^d^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^b Service de neurologie, Hôpitaux universitaires Genève (HUG), Genève;^c Service de neurochirurgie, HUG, Genève; ^d Service de neurologie, CHUV, Lausanne

Contexte

L'épilepsie affecte presque 1% de la population générale [1]. En Suisse, elle touche environ 60 000 à 80 000 personnes, avec environ 4500 nouveaux diagnostics par année [2]. Le traitement médicamenteux constitue le premier pilier de la prise en charge, avec un taux de réponse estimé entre 60 et 70%.

La persistance de crises malgré un traitement médicamenteux adéquat, soit deux traitements anti-crise appropriés et bien conduits, est définie «pharmacorésistance» [3]. Cette condition concerne environ 14% des personnes avec épilepsie dans la population générale et 36% dans de cohortes cliniques [4]. Une possible prise en charge chirurgicale de l'épilepsie devrait être explorée sans délai, face à toute forme d'épilepsie pharmacorésistante [5], pour diminuer l'impact liée à cette condition en termes de déficit cognitif, comorbidités psychiatriques et effets indésirables des médicaments anti-crise (dysfonction sexuelle, métabolique, troubles du sommeil). Par ailleurs, l'épilepsie mal contrôlée est associée à une surmortalité, comme conséquence directe des crises, par exemple mort subite («sudden unexpected death in epilepsy» [SUDEP]) en lien avec une dysfonction dysautonomique, état de mal épileptique, accidents, noyade, ou incorrecte (e.g. pneumonie de bronchoaspiration, suicide, comorbidités, effets secondaires des traitements anti-crise ou psychiatriques). Cette situation mène également à des hospitalisations itératives des complications iatrogènes (intubation, infections, traitement) et un impact sur les coûts de la santé. [6–10].

Nous décrivons le cas clinique d'un jeune patient souffrant d'une épilepsie focale, d'origine structurale impliquant une partie étendue de l'hémisphère droit. Après plus de dix ans d'évolution montrant une aggravation, il a bénéficié d'un bilan pré-chirurgical ayant conduit à une résection ciblée de la zone épileptogène à visée palliative avec une très bonne évolution. Ce cas illustre l'utilité de la prise en charge chirurgicale lors d'une épilepsie pharmacorésistante, même en présence de lésions structurales et anomalies électro-encéphalographiques très étendues.

Présentation du cas

Anamnèse et présentation clinique

Un père de famille de 33 ans est adressé dans notre service pour reprise du suivi épileptologique après un déménagement. Ce patient, sans antécédent particulier, est né à terme de parents caucasiens non apparentés. L'anamnèse familiale est positive pour épilepsie chez un cousin du côté paternel. Le patient n'avait eu aucun trouble durant la période néonatale. Il avait obtenu un certificat fédéral de capacité (CFC) et travaillait comme horloger.

À l'âge de 19 ans, le patient a présenté une première crise d'épilepsie morphéique d'allure bilatérale tonico-clonique. L'évolution fut marquée par une persistance de crises toujours généralisées, à prédominance morphéique, de fréquence variable (5×/jour à 1×/2 mois), d'une durée de 1–5 minutes. Parfois il rapportait des prodromes sous forme de vertiges de type tan-

gage et bourdonnement dans les oreilles des deux côtés, malgré un traitement par brivaracetam, oxcarbazépine et lamotrigine.

L'état clinique s'est nettement dégradé à l'âge de 31 ans, avec initialement une notion de mal adhérence médicamenteuse et récurrences comitiales provoquées par une mauvaise hygiène de vie. À l'entrée à l'hôpital, deux ans plus tard, il avait présenté plusieurs épisodes de crises convulsives et focales avec myoclonies à prédominance hémicorporelle gauche, version de la tête à droite, et perte de contact, entraînant des multiples chutes. Enfin, les crises sont devenues journalières et l'état cognitif du patient s'est notablement dégradé, le limitant dans toutes les activités quotidiennes, notamment dans la garde de ses enfants.

Sur le plan thérapeutique, le patient était finalement sous quadrithérapie anti-crise après l'ajout du clobazam à la trithérapie, et malgré des essais d'adaptation de traitements nous observons des signes de toxicité (imprégnation de système nerveux central avec ralentissement psychomoteur et quelques myoclonies bilatérales).

Sur le plan des facteurs déclenchants, la compliance est vérifiée pendant l'hospitalisation. Un bilan biologique complet permet d'exclure d'autres facteurs métaboliques ou infectieux.

Bilan pré-chirurgical

Le status clinique interictal montre un ralentissement psychomoteur, une dysarthrie qui reste compréhensible et des myoclonies posturales négatives et positives des membres supérieurs

et inférieurs gauches. Le bilan neuropsychologique montre des signes de biais attentionnel en défaveur de la gauche (visuel et moteur), atteinte en mémoire de travail et déficit mnésique antérograde verbale sévères, déficit mnésique antérograde non-verbal modéré, dysfonction exécutive modérée et atteinte attentionnelle non latéralisée modérée.

Un bilan vidéo-EEG (électroencéphalogramme) prolongé documente des crises pluri-quotidiennes stéréotypées avec rupture de contact, déviation des yeux vers la droite, position tonique asymétrique en posture d'escrimeur (extension bras gauche, flexion bras droit) et automatismes gestuels surtout dans la région génitale avec la main droite.

L'EEG ictal montre un début fronto-central droit, plus rarement fronto-polaire droit. En interictal, on note trois foyers principaux: fronto-central droit (50%), fronto-polaire bilatéral prédominant à droite (40%), et fronto-temporal droit (10%). L'imagerie de source électrique localise le foyer le plus actif en frontal antérieur droit.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale montre un hémisphère droit diffusément hypertrophié et tuméfié avec un ruban cortical relativement normal mais des anomalies de la substance blanche. Le cortex occipital médial est épargné. Comparativement aux imageries précédentes (réalisés à l'âge de 19 ans), aucune évolution.

La tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG-PET) montre un hypométabolisme hémisphérique droit diffus. La tomographie par émission monophotonique (SPECT) ictal montre un foyer d'hyperperfusion fronto-mésial antérieur droit.

Diagnostic et traitement

L'évolution clinique depuis 14 ans sans changement radiologique suggère une cause structurelle sur malformation du développement cortical. La sémiologie électro-clinique, l'image de source électrique et le SPECT suggèrent une zone épileptogène impliquant principalement le cortex frontal mésial droit. Une résection de cette région est proposée, avec un objectif palliatif, en raison des anomalies structurelles et EEG plus étendues.

Le patient bénéficie d'une résection frontale droite sous corticographie avec épargne du cortex moteur primaire et de l'aire motrice supplémentaire. La pathologie confirme une dysplasie corticale focale (FCD) de type IIa.

Évolution

L'évolution clinique est très favorable avec une nette diminution de la fréquence et sévérité des crises à deux épisodes morphéiques / trois mois, et persistance des rares myoclonies iso-

L'essentiel pour la pratique

- L'épilepsie est une maladie relativement fréquente; 14-36% des cas sont pharmacorésistants.
- Un retard dans la prise en charge de l'épilepsie peut entraîner des conséquences en termes de séquelles neurologiques, risque de mort subite liée à l'épilepsie et impacter sur les coûts de la santé.
- Devant toute aggravation clinique, il faut vérifier l'adhérence au traitement, identifier des éventuels déclencheurs métaboliques ou infectieux, et adresser les patientes et patients à un centre de référence de l'épilepsie.

lées à gauche. Le patient a développé une légère atteinte motrice post-opératoire résolue et s'est clairement amélioré sur le plan neuropsychologique et a retrouvé sa qualité de vie d'avant l'aggravation neurologique survenue deux ans auparavant.

Discussion

L'épilepsie est une maladie fréquente, qui touche les personnes de tout âge. La recherche de l'étiologie est essentielle pour prévoir le pronostic et adapter le traitement. La plupart des personnes avec épilepsie répondent au traitement anti-crise au long cours, mais un tiers développe une pharmacorésistance. Face à une épilepsie mal contrôlée, les médecins généralistes doivent toujours vérifier la compliance médicamenteuse, agir sur d'éventuels facteurs déclenchants métaboliques ou infectieux, et adresser les patientes et patients à un centre de référence d'épileptologie pour une évaluation spécialisée et un bilan pré-chirurgical sans délai face à une nouvelle aggravation.

Dans le cas de notre patient, même si une chirurgie curative n'était pas envisageable au vu de l'atteinte structurelle étendue à tout l'hémisphère droit, le bilan pré-chirurgical non-invasif a permis de cibler la partie la plus importante de la zone épileptogène responsable des crises épileptiques. Cette chirurgie, à visée palliative, a permis d'obtenir un bon contrôle des épisodes comitiaux immédiatement dès l'opération, permettant une amélioration notable de la qualité de vie, tout en préservant le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire.

Correspondance

Violeta Echeverria Martin
Service de médecine interne
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
violeta.echeverria-martin[at]chuv.ch

Remerciements

Nous remercions nos collègues du Service de neurologie du Centre hospitalier universitaire vaudois, Dr méd. Isabelle Beuchat et PD-MER Dr méd. Jan Novy, ainsi que nos collègues des Hôpitaux universitaires Genève, Dr méd. Kristof Egervari (neuropathologie), Prof. Dr méd. Maria Vargas (neuroradiologie) et Prof. Dr méd. Valentina Garibotto (médecine nucléaire).

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

AR a indiqué avoir reçu des honoraires de consultant de la part de Marinus Pharma à l'attention de l'institution. Les autres auteures et auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296-303.
- 2 Epi-suisse.ch [Internet]. Association suisse de l'Épilepsie. [cited 01.12.2022]. Disponible sur: <https://epi-suisse.ch/fr/epilepsie>
- 3 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
- 4 Bushra S, Panzini MA, Carpentier A. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy. *Neurology*. 2021;96:805-17.
- 5 Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-8.
- 6 Taylor R, Sander J, Taylor R, Baker G. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*. 2011;52:2168-80.
- 7 Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*. 2000;41:342-51.
- 8 West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD010541.
- 9 Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:922-30.
- 10 Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18024.



Violeta Echeverria Martin,
médecin diplômée
Service de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois,
Lausanne