

Épilepsie et sclérose en plaques

Christine Lebrun

Service de neurologie, hôpital Pasteur, Nice, France

Correspondance:

Dr Christine Lebrun
Service de Neurologie
Hôpital Pasteur, 30, voie romaine,
06002 Nice, France.
<Courriellebrun.c@chu-nice.fr>

MOTS-CLÉS : épilepsie, sclérose en plaques, prévalence, imagerie par résonance magnétique, phénomènes paroxystiques non-épileptiques

KEY WORDS: epilepsy, multiple sclerosis, prevalence, magnetic resonance imaging, non-epileptic seizures

RÉSUMÉ – L'épilepsie est trois à six fois plus fréquente chez les patients atteints de sclérose en plaques que dans la population générale. Le substratum anatomique des crises repose sur la présence de lésions de démyélinisation corticales et juxta-corticales. Les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire sont les plus fréquentes. Elles peuvent être prévalentes, survenir pendant les poussées, ou beaucoup plus tard dans une évolution progressive secondaire. Il n'existe actuellement pas de consensus pour la prise en charge de ces épilepsies, et les recommandations publiées ne présentent aucune particularité comparées aux autres épilepsies symptomatiques. Les phénomènes paroxystiques non-épileptiques représentent le principal diagnostic différentiel ; ils répondent généralement bien aux molécules anti-épileptiques à plus faibles doses.

ABSTRACT – Epilepsy and multiple sclerosis

Epilepsy is three to six times more frequent in multiple sclerosis than in the general adult population. The probable anatomic basis for the seizures is areas of inflammation and demyelination in the cortex and juxtacortical white matter. Partial epilepsies with focal seizures often with atypical symptoms and with or without secondary generalisation are the usual pattern. Seizures can be observed as the first symptom of multiple sclerosis, or during relapses, with a direct correlation between paroxysmal phenomena and plaques demonstrated by brain MRI. Unfrequently, it can start during the progressive phase, without active inflammation, generally associated with brain atrophy and high lesion load. Generally, the prognosis of epilepsy in multiple sclerosis patients is estimated to be good, without special recommendations or consensus for the choice of anti-epileptic drug. Non-epileptic paroxysmal symptoms may be confused with epileptic seizures. It usually responds to many different anti-epileptic drugs.

L'épilepsie touche 0,5 à 1 % de la population générale [1] mais sa description dans les maladies inflammatoires du système nerveux central (SNC) fait l'objet de peu de publications. Sa survenue constitue néanmoins dans l'esprit du clinicien un critère de gravité dans la prise en charge de la maladie. Avec le développement des techniques d'IRM, des nouvelles molécules anti-épileptiques, et des traitements spécifiques immunosuppresseurs prescrits précocement dans les mala-

dies inflammatoires, la survenue d'une épilepsie et son évolution ne paraissent plus aussi péjoratives.

Épidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) représente l'affection primitive inflammatoire chronique du SNC la plus fréquente de l'adulte et il a été longtemps débattu de savoir si l'épilepsie était plus fréquente dans cette affection. Il est maintenant établi qu'un patient atteint de SEP a un risque moyen multi-

plié par 14 (de 3 à 20 selon les séries, 3, 4, 5) de faire des crises d'épilepsie avec une incidence qui varie de 1 à 11 % selon les séries publiées [2]. L'association fortuite de ces deux pathologies est possible, et la prévalence est alors identique à celle de la population générale.

Chez les patients épileptiques, l'âge de début de la SEP est identique aux autres cas de SEP (entre 19 et 50 ans, âge moyen de 32 ans), sans phénomène d'anticipation mis en évidence. Dans une des premières études disponibles [3], l'épilepsie est rapportée dans 4,5 % des patients suivis pour une SEP, incidence confirmée plus récemment avec des vérifications EEG et IRM [6]. Pour les patients atteints de SEP évoluant par poussées, l'incidence des crises est influencée par l'âge avec une fréquence multipliée par 20 entre 25 et 40 ans. Selon les séries, la prévalence rapportée se situe entre 3 % et 6 % [4-7], les crises d'épilepsie survenant après un délai de 4 à 7 ans après le diagnostic de SEP [9], avec un *sex-ratio* de 1. On remarquera que les données disponibles dans la littérature, sont le plus souvent rétrospectives, et restent très hétérogènes en raison des groupes de patients analysés dans le type de crises, épileptiques et non-épileptiques et la forme de SEP présentée.

Dans 12 % des cas, l'épilepsie révèle le diagnostic de SEP. Dans ces cas d'épilepsie inaugurale, le plus souvent partielle, les phénomènes épileptiques ne représentent pas un critère de gravité d'entrée dans la SEP. Le plus souvent, le diagnostic de maladie inflammatoire est porté d'emblée, lors de la réalisation de l'IRM cérébrale effectuée dans le bilan initial d'une crise inaugurale. Plus rarement, la SEP est diagnostiquée dans les mois suivants, avec l'apparition d'une seconde poussée. La survenue rapide d'une seconde poussée fait qualifier ces formes de SEP d'actives, compte tenu du délai court entre les 2 premiers événements démyélinisants. Plus rarement, les crises surviennent en dehors d'une poussée ou d'une progression du handicap et la recherche de facteurs favorisants (traitements associés) est primordiale.

La fréquence des crises dépend en général de la forme de SEP et est corrélée à celle des poussées, sauf dans les formes très évoluées de la maladie (de 5 à moins de 1 par an selon qu'il s'agit de forme rémittente pure, rémittente progressive ou progressive pure [10]).

Crises

Les crises d'épilepsie associées à la SEP sont dans 67 % des cas des crises partielles motrices simples avec ou sans marche Bravais-Jacksonienne [3-7]. Une généralisation secondaire des crises est décrite dans 11 % à 50 % des cas [11]. Toutes les formes d'épilepsie sont possibles, compte tenu de la variabilité anatomique des lésions démyélinisantes. Plus rarement, on retrouve dans la littérature, associées à une SEP, des épilepsies partielles continues [12, 13], des crises myocloniques, dysphasiques [14], musico-géniques [15], dyschromatopsiques [16], des états de mal

temporaires ou généralisés [17, 18], et 10 % des crises qui restent non typées [19].

Physiopathologie et imagerie

Comme dans la plupart des épilepsies symptomatiques, c'est sur la position anatomique de la plaque de démyélinisation que repose le substratum physiopathologique. L'implication directe de la plaque a été prouvée par des études anatomopathologiques [7, 8], mettant en évidence des plaques de démyélinisation corticales ou juxta-corticales, puis IRM, à tous ses stades évolutifs (plaque jeune avec œdème ou plaque ancienne avec gliose cicatricielle) [9, 20, 21]. Une relation de causalité a été mise en évidence entre le nombre, la localisation, la taille et les modifications de volume des plaques corticales et juxta-corticales et la survenue d'une épilepsie [19, 20], aboutissant à une classification clinique concrète des crises. La détection des plaques juxta-corticales (*figure 1*) sur l'IRM est maintenant intégrée dans les critères diagnostiques de Barkhof [22], permettant d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour poser le diagnostic de SEP.

Les séquences les plus pertinentes pour mettre en évidence les plaques potentiellement épileptogènes sont les séquences T2 FLAIR, T2 densité de proton et T1 après injection de gadolinium [5, 20, 23]. Il n'existe pas de corrélation entre la charge lésionnelle globale et la survenue de l'épilepsie.

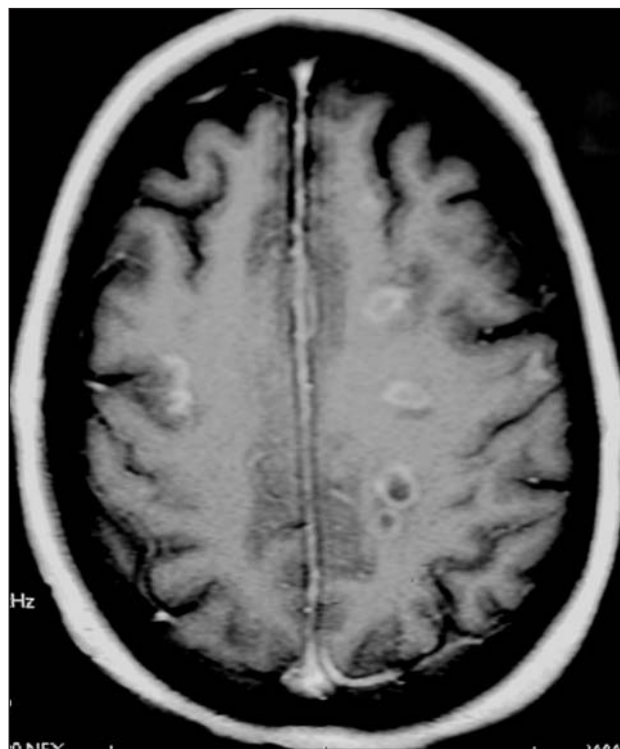


Figure 1. IRM cérébrale, Coupe axiale en séquence pondérée T1 avec injection de gadolinium : nombreuses plaques actives juxta-corticales.

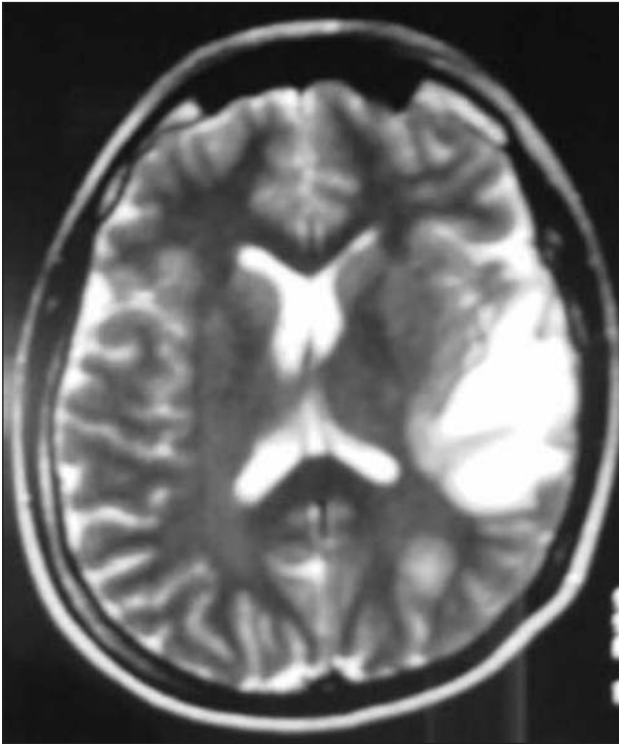


Figure 2. IRM cérébrale, coupe axiale T2 FSE : plaque de démyélinisation pseudo-tumorale en hypersignal dans la région temporo-insulaire gauche.

Dans des cas exceptionnels, c'est une lésion démyélinisante pseudo-tumorale qui est à l'origine des crises (*figure 2*). Dans les formes secondairement progressives, on retrouve associée à l'épilepsie dans 77 % des cas de SEP, une atrophie bifrontale [5], et une importante charge lésionnelle frontale sur les séquences pondérées T2, contre 23 % seulement chez les SEP sans épilepsie.

Électroencéphalogramme

L'électroencéphalogramme peut être contributif et est anormal dans 70 % à 85 % des cas, même si les anomalies détectées sont extrêmement labiles dans le temps et dans l'espace et ne sont pas toujours spécifiques. L'EEG n'est normal que dans 11 % à 25 % des cas, mais les anomalies peuvent être non spécifiques, à type de ralentissement ou de pointes-ondes localisées ou diffuses [9, 16, 18, 19]. Lorsque les crises sont dues à de jeunes plaques, il existe une bonne corrélation entre les anomalies focales détectées sur l'EEG et l'IRM avec 23 % de plaques corticales, dont 41 % s'avèrent être de topographie frontale [5]. Dans 20 % des cas, l'EEG révèle un foyer épileptogène à type de pointes-ondes ou des PLEDS (*periodic lateralized epileptiform discharge*), correspondant à une plaque active infraclinique. Dans 80 % des cas de formes rémittentes, les anomalies électriques correspondent à une crise qui s'intègre dans le cadre d'une poussée polysymptomatique

[24]. Dans un nombre non négligeable de cas, pouvant aller jusqu'à 18 % selon les séries, l'EEG effectué en dehors de toute symptomatologie met en évidence des états de mal électriques.

Diagnostics différentiels des crises épileptiques

Les crises paroxystiques non épileptiques, beaucoup plus fréquentes que les crises d'épilepsie, constituent le principal diagnostic différentiel [2]. Elles touchent jusqu'à 17 % des patients atteints de SEP et sont d'expression diverse : névralgies trijémées, occipitale, rétroauriculaire, SUNCT, crises toniques ou dystoniques, syndromes corticaux (sensitif, aphasie, alexie, agraphie, pallinopsie, akinésie, prurit paroxystique, chorée). Elles sont généralement de durée brève, stéréotypées, pouvant se répéter plusieurs fois dans une journée sur une durée de plusieurs jours puis céder pour plusieurs mois. Elles ne sont jamais associées à des manifestations cloniques ou à des troubles de la conscience. Elles sont parfois induites par un stimulus sensoriel ou un mouvement volontaire. Ces crises paroxystiques sont la conséquence de la souffrance axono-myélinique (blocs de conduction, conduction éphaptique...) et sont généralement bien contrôlées par les traitements anti-épileptiques à des doses inférieures à celles utilisées pour l'épilepsie.

Traitements

Pour la prise en charge thérapeutique, on considère qu'il s'agit d'épilepsies symptôme, survenant pendant une poussée de SEP, en rapport avec une plaque récente. Il est recommandé d'effectuer le traitement de la poussée inflammatoire avec des assauts cortisoniques [10, 11]. L'association à un traitement anti-épileptique n'est recommandée qu'en cas de récurrence. Le choix de la molécule anti-épileptique n'est pas spécifique aux patients atteints de SEP (2). Il sera pris en compte la co-prescription éventuelle d'autres traitements de fond (interféron bêta, anti-épileptiques prescrits antérieurement à visée antalgique ou anti-spastique). L'IRM est parfois utile pour considérer la crise épileptique comme une poussée de SEP, révélant une plaque corticale ou juxta corticale, réhaussée par le contraste [23].

L'autre groupe de patients est constitué par des épilepsies chroniques, survenant dans des stades plus avancés de la maladie, sans signe de poussée ou de progression de la SEP, avec des charges lésionnelles IRM élevées, traitées par un anti-épileptique au long cours (*figure 3*). La sclérose en plaques demeure, sauf exception, une contre-indication chirurgicale de l'épilepsie. On retrouve dans la littérature un cas de guérison d'une épilepsie temporale pharmaco-résistante après réalisation d'une cortectomie



Figure 3. IRM cérébrale, coupe axiale T2FSE : sclérose en plaques de type progressif secondaire avec de nombreuses lésions confluentes en hypersignal.

d'une plaque de démyélinisation chronique [25]. Lorsque l'épilepsie chronique est associée à une détérioration cognitive et un handicap élevé, elle est de mauvais pronostic et se complique volontiers d'états de mal [19, 26]. □

Références

- Sanders JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psy* 1996 ; 61 : 433-43.
- Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non epileptic seizures. *J Neurol* 2001 ; 248 : 2-9.
- Drake WE, Macrae D. Epilepsy in multiple sclerosis. *Neurology* 1961 ; 11 : 810-6.
- Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population based study in Iceland. *Epilepsia* 1999 ; 40 : 745-7.
- Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis : radiological-clinical correlations. *Epilepsia* 1998 ; 39 : 893-6.
- Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986 ; 27 : 729-33.
- Boudin G, Masson S, Vacheron-Baglin F, Designolle L. À propos de deux observations anatomo-cliniques de sclérose en plaques ayant présenté des crises épileptiques. *Rev Neurol* 1965 ; 113 : 267-8 (Paris).
- Brownell B, Hugues J. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psy* 1962 ; 25 : 315-20.
- Cendrowski W, Majko'ski J. Epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1972 ; 17 : 389-98.
- Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Massimo E, Cazzulo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990 ; 30 : 218-23.
- Sokic DV, Stojasavljevic N, Droluvic J, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 72-9.
- Hess DC, Sethi KD. Epilepsia partialis continua in multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1990 ; 50 : 109-11.
- Striano P, Striano S, Carrieri PB, Boccella P. Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis : electrophysiological study of one case. *Mult Scler* 2003 ; 9 : 199-203.
- Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B. Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis. *Epilepsia* 1994 ; 35 : 1342-5.
- Newman P, Saunders M. Unique case of musicogenic epilepsy? *Arch Neurol* 1980 ; 37 : 244-5.
- Cendrowski W. Temporary chromatopsia and alternate umbropsia in multiple sclerosis. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1990 ; 141 : 17-20.
- Gambarella A, Valentino P, Labate A, et al. Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2003 ; 30 : 228-32.
- Boudouresque J, Khalil R, Roger J, et al. Etat de mal épileptique et sclérose en plaques. *Rev Neurol* 1980 ; 136 : 777-82 (Paris).
- Nyquist PA, Cascino GD, Rodrigues M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 983-6.
- Kidd D, Barkhof F, Mc Connel R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999 ; 122 : 17-26.
- Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain* 1990 ; 113 : 1477-89.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 ; 120 : 2059-69.
- Thompson AJ, Kermode AG, Mosely IF, Macmanus DG, MacDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis : seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 1317-20.
- Gandelman-Marton R, Rabey JM, Fletcher S. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis: a case report. *J Clin Neurophysiol* 2003 ; 20 : 117-21.
- Smith BJ, Elisevich K. Surgical treatment of intractable epilepsy attributable to multiple sclerosis. *Neurology* 1998 ; 51 : 606-8.
- Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilep Behav* 2003 ; 4 : 6-12.