



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double

163809

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 42



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de
Médecine spécialisée

Par

Sébastien DELASSAUX

Le 17 avril 2003

**SCLEROSE EN PLAQUES ET CRISES EPILEPTIQUES : RELATION
OU COÏNCIDENCE ?**

ETUDE A PARTIR D'UNE SERIE NANCEENNE DE 24 CAS

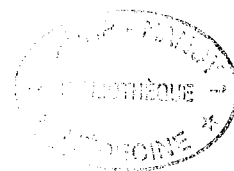
Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Hervé VESPIGNANI
M. le Professeur Gérard BARROCHE
M. le Professeur Marc BRAUN
M. le Docteur Marc DEBOUVERIE

) Président
) Juge
) Juge
) Juge



(A)



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY



Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Roger BENICHOX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES



43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLÉ

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

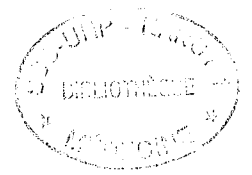
PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ
Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	<i>Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	



A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Hervé Vespignani,

Professeur de neurologie

Pour nous avoir ouvert les portes de votre service et nous avoir permis de bénéficier de vos enseignements.

Nous avons pu, tout au long de notre formation, admirer vos connaissances et votre foi en notre belle spécialité.

Très touché de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse, veuillez recevoir ici l'expression de notre plus profonde gratitude et de notre plus grand respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Gérard Barroche,

Professeur de neurologie.

Pour votre bienveillance et votre gentillesse.

A vos côtés, nous avons pu apprécier votre expérience clinique, votre pédagogie et vos capacités d'écoute.

Vous remerciant d'avoir accepté de juger ce travail, veuillez croire en nos plus sincères remerciements.



A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Marc Braun,

Professeur d'Anatomie (option clinique, radiologie et imagerie médicale),

C'est tout au long de nos études, d'abord lors de l'enseignement de l'anatomie puis plus tard lors de l'apprentissage de notre spécialité, que nous avons pu apprécier votre sens de la rigueur et de la précision.

Très reconnaissants de vos conseils et de votre aide dans ce travail, nous sommes très très touchés de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous juger.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Marc Debouverie,

Praticien Hospitalier,

Nous te sommes infiniment reconnaissants de la sollicitude à notre égard dans cette entreprise.

Ton réconfort et tes encouragements, doublés de conseils avisés, ont constitué une des aides les plus précieuses à la rédaction de cette thèse.

Tout au long de notre internat, ton grand sens clinique, tes compétences et ta sérénité ont toujours constitué pour nous un modèle.

Accepte ce travail comme l'expression de notre plus vive sympathie.

A nos Maîtres de stage,

Professeur Gérard Barroche

Professeur Michel Magistris

Professeur Hervé Vespignani

Professeur Michel Weber

Docteur Jean-Luc Alexandre

Docteur Jean-Yves Hesse

Veillez recevoir l'expression de notre plus vive reconnaissance et de notre meilleur souvenir.

A nos Maîtres et amis,

Docteur Véronique Braun,

Docteur Nicole Collombier

Docteur Jean-Christophe Lacour,

Docteur Sophie Maillard,

Docteur Isabelle Masson,

Docteur Jean-Pierre Vignal,

Docteur Jean-Eric Werner,

Pour leur aide précieuse.

A nos Maîtres et amis,

Docteur Bernard Huttin

Docteur Evelyne Planque

Pour leurs encouragements tout au long de ce travail en les remerciant de leur confiance pour l'avenir.

A nos amis Genevois,

Professeur Michel Magistris

Docteur André Khöler

Docteur Patrice Lalive d'Epinay

Docteur Orlando Personeni

Docteur André Truffert

Pour leur accueil et leurs encouragements.

A toi Carine, mon amour, pour ton soutien indéfectible dans tous ces moments heureux ou malheureux.

A toi Anthoine mon ange.

A mes parents pour la liberté et le soutien qu'ils m'ont accordé dans le choix de mes études.

A tous les membres de ma famille pour leur encouragements tout au long de ces années.

A tous mes amis.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

ABREVIATIONS UTILISEES

SEP	sclérose en plaques
IRM	imagerie par résonance magnétique
EEG	électroencéphalogramme
IFN	interféron
LCR	liquide céphalo-rachidien
PL	ponction lombaire
SPECT	single photo emission computed tomography

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Epilepsie et sclérose en plaques sont deux des pathologies les plus couramment rencontrées en neurologie.

En France, 50000 personnes seraient atteintes de sclérose en plaques et environ 10 fois plus souffriraient d'épilepsie.

Pourtant l'association de ces deux entités apparaît rare.

Parmi les manifestations cliniques pouvant être observées au cours de l'évolution de la sclérose en plaques, les crises épileptiques apparaissent parmi les moins connues.

En effet, évoquer la sclérose en plaques, modèle par excellence de pathologie démyélinisante, résonne dans l'imaginaire collectif médical avec une atteinte de la substance blanche qui s'oppose à l'idée d'une atteinte corticale et par la même d'épileptogenicité.

Ceci s'explique en partie par l'importance statistique des autres lésions cicatricielles et des processus expansifs dans la genèse des épilepsies, surtout à l'âge adulte, qui tend à occulter ou à faire rejeter cette cause.

De plus, d'un point de vue historique, les grandes descriptions cliniques de sclérose en plaques ont largement précédé le développement de l'électroencéphalographie et par la même de l'épileptologie, ce qui semble avoir laissé longtemps dans l'ombre les crises épileptiques compliquant cette maladie .

A partir d'une population d'environ 1000 patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Nancy pour sclérose en plaques, nous avons pu identifier, grâce à l'utilisation d'une base de données nommée EDMUS (European Database for Multiple sclerosis), 24 cas présentant conjointement les deux pathologies.

A l'issue, nous avons choisi dans la première partie de ce travail, de relater l'histoire personnelle et les principales caractéristiques cliniques ou paracliniques de chacun de ces patients, y compris lorsque le lien entre les deux entités apparaissait d'emblée éminemment fortuit.

Dans un second temps, nous nous sommes consacrés à une revue de la littérature concernant ce sujet.

Bien que ce thème ait intéressé les auteurs dès le dernier quart du XIX^e siècle, nous avons essentiellement centré nos recherches sur les publications des quarante dernières années.

Dans une troisième partie enfin, nous avons discuté des caractéristiques présentées par les patients de notre série en les comparant avec celles fournies par d'autres afin de répondre à un certains nombres d'interrogations.

Les cas d'association entre ces deux pathologies ne sont ils que le fruit du hasard ?

En d'autres termes, la sclérose en plaques peut elle provoquer des crises épileptiques ?

Si oui, par quels mécanismes ? dans quel délai ? avec quelle fréquence ?

Quels types de crises rencontre t on ? Quel est leur pronostic ? Leur évolution ?

Quelles en sont les principales caractéristiques électroencéphalographiques et radiologiques ?

Quels diagnostics différentiels évoquer ?

Autant de questions auxquelles nous avons tenté de répondre dans ce travail.

CHAPITRE II : CAS CLINIQUES DE LA SERIE NANCEENNE

CAS N°1

Mademoiselle Ak... Ann... née le 29 mai 1981 est une patiente aux antécédents de souffrance néonatale et de troubles psychologiques avec toxicomanie, qui présenta en juin 2000, dans un contexte fébrile, 4 heures après un rappel de vaccination contre l'hépatite B, une crise épileptique généralisée tonico-clonique inaugurale.

L'examen clinique au décours était caractérisé par l'existence d'un tétrasynndrome pyramidal. Sur le plan paraclinique, l'EEG était dénué d'anomalie remarquable tandis que l'IRM notait de très nombreux hypersignaux en séquence pondérée T2 de la substance blanche périventriculaire et des centres semi-ovales ainsi qu'une lésion cortico-sous-corticale, de localisation pariétale postérieure droite.

L'analyse électrophorétique du LCR relevait un aspect oligoclonal avec en immunofixation 2 clones gamma2 lambda2.

Un traitement par valproate de sodium fut débuté.

La patiente développa ensuite une sclérose en plaques de forme rémittente avec 4 poussées en février et août 2001 puis juillet et novembre 2002.

En 2001, date où le diagnostic de sclérose en plaques fût retenu, une nouvelle crise d'allure généralisée survint dans un contexte de non observance du traitement antiépileptique et d'arrêt brutal d'un traitement par benzodiazépines prescrits dans un but anxiolytique, deux semaines après la seconde poussée.

Malgré cet événement, la patiente ne souhaite pas reprendre le traitement par valproate de sodium.

Une IRM encéphalique de contrôle réalisée à ce moment, retrouvait de multiples hypersignaux tant périventriculaires que sous corticaux, dont de nombreux prenaient le contraste, ainsi qu'une volumineuse lésion sous corticale frontale gauche à l'aspect pseudotumoral.

Un traitement de fond de la sclérose en plaques par acétate de glatiramère fut instauré à partir de septembre 2001 ; stoppé de façon volontaire en mars 2002 puis finalement repris en août 2002, après la survenue de la troisième poussée.

CAS N°2

Mademoiselle Ale ... Chr... née le 13 avril 1973 est une patiente qui présenta à partir d'octobre 1995, une sclérose en plaques de forme rémittente avec séquelles, extrêmement évolutive, avec 6 poussées en moins d'un an, qui motivèrent à 4 reprises l'administration d'une corticothérapie à hautes doses, puis l'instauration d'un traitement de fond par mitoxantrone à partir d'octobre 1996.

48 heures après la première perfusion de cette molécule, la patiente présenta une thrombophlébite cérébrale révélée par une crise épileptique partielle avec signes moteurs de l'hémicorps droit, suivie d'un déficit hémicorporel homolatéral, de récupération partielle et lentement progressive sur plusieurs jours.

La responsabilité d'une ponction lombaire associée à la réalisation d'une corticothérapie à fortes doses réalisées les jours précédents fut retenue.

Un an plus tard, en décembre 1997, survinrent de nouveaux épisodes de crises épileptiques partielles simples ou complexes, avec signes moteurs de l'hémicorps droit, avec ou sans généralisation secondaire, qui se répétèrent ensuite selon une fréquence mensuelle ou bimestrielle.

Les différentes électroencéphalographies réalisées au décours de l'épisode thrombophlébitique mirent en évidence une focalisation lente temporo-centrale gauche et par intermittence paroxystique.

Ces crises conduisirent à l'instauration d'un traitement antépileptique d'abord en monothérapie par valproate de sodium puis carbamazépine avant une bithérapie associant la carbamazépine au vigabatrin, association finalement stoppée en 2000 au profit d'une monothérapie par topiramate, traitement qui permit une nette réduction de la fréquence des crises.

Malgré cela, survinrent en janvier puis août 2002, 2 épisodes d'états de mal épileptique partiels complexes.

Les poussées furent elles beaucoup plus rares après l'épisode thrombophlébitique mais nécessitèrent cependant la mise en route d'un traitement de fond par interféron beta-1-a en décembre 1998.

Depuis cette date, une seule poussée de sclérose en plaques fut rapportée.

CAS N°3

Madame Bra... Pat..., née le 6 janvier 1958 est une patiente sans antécédent remarquable qui présenta à partir de 1993 une sclérose en plaques de forme initialement rémittente, peu évolutive, avec seulement deux poussées en 1993, puis secondairement progressive mais toujours avec poussées à partir de 1996.

Ceci motiva l'introduction d'un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide en cure mensuelle de juin 1996 à mai 1997.

En février 2000, 3 mois après la survenue de la troisième poussée, la patiente présenta une crise épileptique généralisée tonico-clonique inaugurale suivie d'une hémiparésie droite post-critique rapidement régressive avec en électro-encéphalographie, une focalisation lente et paroxystique fronto-temporale gauche.

Ceci motiva l'introduction d'un traitement antiépileptique par phénobarbital sous lequel aucune récurrence épileptique ne survint.

Une exploration d'imagerie encéphalique par résonance magnétique nucléaire réalisée deux mois plus tard, notait outre de multiples lésions en hypersignal T2 de la substance blanche, l'existence de 4 lésions actives prenant le contraste dont une en position juxta-corticale pariétale gauche.

Ces anomalies conduisirent à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur par mitoxantrone en cure mensuelle de juillet à décembre 2000, relayé ensuite par un traitement par interféron-beta-1a.

CAS N°4

Madame Dom... Jac... née le 5 mai 1949 est une patiente aux antécédents de thyroïdite d'Hashimoto qui présenta à partir de 1989, année où le diagnostic fût posé, une SEP de forme rémittente avec séquelles, très évolutive, avec 5 poussées sévères de 1989 à 1991, rapidement à l'origine d'un handicap fonctionnel important.

La première en juillet 1989 fut responsable d'une hémiparésie droite progressive associée à des troubles phasiques.

Elle fut suivie en août 1989 et février 1990, de 2 crises épileptiques partielles simples avec signes moteurs de l'hémicorps droit, responsables d'une hémiplégie droite spontanément et rapidement régressive.

Une première IRM encéphalique réalisée en février 1990, notait sur les coupes axiales T2, en regard de la partie postérieure du carrefour ventriculaire gauche, une plage assez étendue, unique, d'hypersignal T2, sans autre anomalie décelable.

La répétition ultérieure de cet examen, en 1991 puis 1999, fut ensuite fortement évocatrice du diagnostic de pathologie démyélinisante, visualisant de multiples hypersignaux T2, tant sous que sus tentoriels, à prédominance périventriculaire mais localisés pour certains en position juxta-corticale.

En outre, la volumineuse lésion située en regard du carrefour ventriculaire gauche avait augmenté de taille et affleurait cette fois le cortex.

La patiente fut traitée par azathioprine pendant 6 mois en 1990 puis par méthotrexate, également pendant 6 mois en 1991.

A partir de 1993, l'évolution de la sclérose en plaques se fit selon un mode secondairement progressif.

Aucune récurrence épileptique ne fut observée.

CAS N°5

Madame Eck.... Cat... née le 3 septembre 1961 est une patiente à l'antécédent familial d'épilepsie post-traumatique chez le père, qui présenta à partir de l'âge de 7 ans, une épilepsie qualifiée de « généralisée primaire » et traitée par phénobarbital avec d'assez bons résultats, les crises ne survenant qu'avec une fréquence maximale de 3 épisodes par an.

Les différentes EEG réalisées pendant l'enfance étaient en faveur de la nature généralisée des crises, retrouvant de nombreuses anomalies paroxystiques diffuses, renforcées par les épreuves d'activation.

A partir de 1981, apparurent des crises partielles complexes plus fréquentes, avec ou sans généralisation secondaire, et caractérisées par des clonies de la tête vers la droite de durée brève, crises qui s'intercalèrent avec les crises habituelles.

L'EEG n'était pas sensiblement modifiée.

Un traitement par valproate de sodium fut alors introduit en complément du phénobarbital puis remplacé en 1982, en raison d'une inefficacité, par de la carbamazépine.

En 1984 puis 1994, la patiente présenta deux épisodes déficitaires hémicorporels droits, au décours desquels le diagnostic de SEP fut suspecté.

La rachisynthèse relevait une discrète hypercellularité à 5 éléments par mm³ avec aspect oligoclonal.

L'IRM encéphalique ne notait qu'un hypersignal T2 en regard de la corne ventriculaire frontale droite, tandis qu'au niveau médullaire existaient plusieurs lésions en faveur de l'hypothèse démyélinisante.

Le diagnostic de SEP fut alors retenu .

Les poussées furent rares jusqu'en 1997, date où l'évolution devint progressive, mais toujours avec poussées.

Les crises épileptiques partielles complexes ou généralisées d'emblée persistèrent alors selon une fréquence pluriannuelle. . .

Un traitement de fond de la sclérose en plaques par copolymère fut instauré en mars 1999.

CAS N°6

Mademoiselle Fab.... Mar..., née le 24 mars 1955, est une patiente aux antécédents d'hépatite virale et de goître, qui présenta en 1981, une crise généralisée tonico-clonique morphéïque inaugurale, suivie, en 1984, de 3 nouveaux épisodes de crises épileptiques partielles secondairement généralisées, présumées d'origine temporale et caractérisées par une impression initiale de lévitation ou de déjà vu, crises qui motivèrent l'instauration d'un traitement antiépileptique par phénobarbital, malheureusement arrêté en mai 1985 en raison d'une mauvaise tolérance.

Au cours de cette même année, la patiente présenta 2 tableaux neurologiques déficitaires régressifs qui firent poser le diagnostic de sclérose en plaques. La rachisynthèse était alors caractérisée par une discrète hypercellularité à prédominance lymphocytaire avec 27 éléments par mm³ et des potentiels évoqués perturbés aux 3 modalités.

En septembre 1985, deux mois après sa seconde poussée, la patiente présenta une nouvelle crise épileptique partielle secondairement généralisée avec à l'EEG des anomalies lentes et pointues d'allure dégradée, de projection généralisée mais plus marquée à gauche et renforcées après injection de mégimide, où elle prédominaient alors nettement dans la région centro-temporale gauche.

Cette nouvelle crise motiva la reprise d'un traitement antiépileptique dont le choix se porta sur la carbamazépine et qui ne fut plus arrêté.

L'évolution de la SEP fut ensuite rémittente avec de rares poussées jusqu'au milieu des années 90, à partir de quoi elle devint progressive et s'associa à partir de 1999 à des troubles cognitifs de plus en plus marqués.

Un traitement par mitoxantrone fut instauré d'avril à septembre 2000.

Les crises épileptiques elles, furent rares jusqu'en 2001, date où elles devinrent beaucoup plus fréquentes, de type partiel complexe avec signes moteurs de l'hémicorps droit, largement favorisées en contexte fébrile, le plus souvent lié à des infections urinaires répétées.

Un premier examen d'IRM encéphalique réalisé en 1997, notait de multiples lésions évocatrices de sclérose en plaques dont plusieurs en position juxta-corticale.

En novembre 2000, peu avant la recrudescence des crises partielles motrices hémicorporelles droites, outre ces lésions évocatrices de SEP, existait une prise de contraste frontale antérieure gauche, non retrouvée sur un examen d'avril 2001.

Notons qu'une atrophie secondaire marquée était relevée sur ces deux IRM encéphaliques.

CAS N°7

Madame Fay... Mon..., née le 1^{er} mai 1952, est une patiente aux antécédents personnels de souffrance néonatale et sur le plan familial, de SEP de forme progressive chez la mère, qui présenta à partir d'octobre 1968, des épisodes neurologiques qualifiés de crises temporales droites, survenant selon un rythme mensuel essentiellement lié à la période prémenstruelle.

Ces crises étaient caractérisées par des troubles sensitifs hémicorporels gauches, des vertiges, une impression d'étrangeté, des hallucinations visuelles, une altération plus ou moins importante de la vigilance et une durée très brève de l'ordre de quelques secondes.

L'examen clinique était normal tandis que différents EEG s'avéraient marqués par un caractère discrètement irrégulier.

Une épreuve d'activation à la mégimide pratiquée en 1970, révéla un abaissement significatif du seuil d'activation et enregistra des décharges paroxystiques à prédominance temporale droite.

Un traitement associant de la carbamazépine à du Phénobarbital fut alors débuté et poursuivi jusqu'en 1982.

Les crises épileptiques persistèrent jusqu'en 1972, après quoi aucune récurrence ne survint.

A partir de mai 1990, la patiente présenta des épisodes neurologiques déficitaires répétés qui firent poser le diagnostic de SEP de forme rémittente avec séquelles.

La rachisynthèse retrouvait une hypercellularité à prédominance lymphocytaire avec 10 éléments par mm³ et une hypergammaglobulinorachie, tandis que plusieurs IRM mirent en évidence de nombreux hypersignaux T2 sus et sous tentoriels, essentiellement périventriculaires.

L'évolution fut ensuite secondairement progressive à partir de 1996 ce qui conduisit à l'introduction d'un traitement par cyclophosphamide puis par mitoxantrone en 2000, traitement relayé ensuite par Interféron bêta-1-a.

CAS N°8

Madame Fis... Fra..., née le 2 novembre 1940, est une patiente aux antécédents de méningite à l'âge de 7 ans et de chorée aiguë à l'âge de 10 ans, qui présenta au début des années 80, sans que l'année exacte puisse être précisée, des manifestations de sclérose en plaques, dont le diagnostic ne fut posé qu'en 1986.

L'évolution fut initialement rémittente puis secondairement progressive à partir de 1991.

A cette date, un électroencéphalogramme fut considéré comme normal.

A 2 reprises, vraisemblablement avant 1992, puis le 21 janvier 2002, cette patiente présenta un épisode de crise épileptique d'expression généralisée tonico-clonique.

Au décours du second épisode, l'électroencéphalographie était anormale, caractérisée par l'existence d'une focalisation lente et paroxystique fronto-temporale gauche, qui conduisit à l'instauration d'un traitement anti-épileptique par valproate de sodium.

Une IRM encéphalique réalisée en février 2002, soit moins d'un mois après la seconde crise, notait de multiples lésions sus et sous-tentorielles évocatrices de sclérose en plaques, dont deux prenaient le contraste au niveau du centre semi-ovale gauche.

La charge lésionnelle était plus élevée que celle observée sur un premier examen effectué en 1994.

Aucune récurrence épileptique ne fut observée.

CAS N°9

Mademoiselle Fon... Sab... née le 13 octobre 1965 est une patiente aux antécédents personnels d'insuffisance aortique et d'hystérectomie, qui présenta en 1989 un épisode de névrite optique rétro-bulbaire droite.

En juillet 1996 survinrent à 3 reprises des épisodes de crises épileptiques partielles simples avec signes moteurs de l'hémicorps gauche. L'EEG réalisée alors, était anormale et caractérisée par une asymétrie développée aux dépens de l'hémisphère droit où les éléments lents étaient plus nombreux.

L'IRM encéphalique notait elle, une lésion en hypersignal T2, cortico-sous-corticale, de la région rolandique droite, touchant essentiellement les fibres en U au niveau de l'aire motrice de Broadman et l'aire motrice supplémentaire. Cette lésion d'imagerie ne se modifia pas sur les contrôles ultérieurs réalisés en 1997, 1998, 2000 et 2001.

Un traitement antiépileptique par carbamazépine fut débuté dès 1996. Jugé inefficace, il fut remplacé par la gabapentine, lui même mal toléré sur le plan neuropsychique, ce qui conduisit à l'introduction de valproate de sodium. Ce dernier, malgré une bonne efficacité fut remplacé en juillet 2001, en raison de la survenue d'un syndrome dépressif et d'une importante prise de poids, par du topiramate.

Aucune récurrence épileptique ne fut notée à partir de ce moment.

En septembre 2002, la patiente présenta un tableau neurologique déficitaire associant une névrite optique rétro-bulbaire gauche à une atteinte médullaire basse. La rachisynthèse nota alors une distribution oligoclonale des protéines du LCR avec synthèse intrathécale d'immunoglobulines. Une IRM médullaire révéla plusieurs lésions en hypersignal T2 dont une située au niveau dorsal bas prenait le contraste.

Le diagnostic de SEP fut retenu.

Un traitement de fond de la sclérose en plaques par acétate de glatiramère fut alors instauré.

CAS N°10

Madame Gra... Mic... née le 4 juin 1931, est une patiente sans antécédent particulier qui présenta à partir de 1981 des manifestations d'atteinte médullaire initialement attribuées à une hernie discale cervicale opérée en 1982 puis à une sclérose en plaques de forme d'emblée progressive dont le diagnostic ne fut cependant retenu qu'en 1996.

Deux rachisynthèses effectuées en 1982 et 1997 notaient une hypercellularité à 9 éléments par mm³ avec une distribution oligoclonale des immunoglobulines.

Une IRM médullaire réalisée en 1988 fut considérée comme normale tandis qu'en 1996, elle mit en évidence quelques discrets hypersignaux T2 disséminés et discrets, compatibles avec l'hypothèse d'une sclérose en plaques.

Au niveau encéphalique en revanche, la réalisation de cet examen aux mêmes dates ne trouva à chaque fois que quelques hypersignaux T2 considérés comme aspécifiques.

Sur le plan neurophysiologique cependant, les potentiels évoqués visuels et somesthésiques s'avérèrent perturbés à plusieurs reprises.

De mai 1996 à décembre 1997, la patiente reçut un traitement par méthotrexate.

Malgré cela, l'évolution fut lentement défavorable jusqu'à un tableau de paraparésie flasque asymétrique en défaveur de la gauche.

En décembre 2001, la patiente fut hospitalisée en raison de la survenue d'une possible crise généralisée tonico-clonique inaugurale associée sur l'électroencéphalogramme à la présence d'un ralentissement diffus et à la présence d'ondes lentes delta bifrontales mais plus marquées à droite.

Il ne fut pas décidé d'instaurer de traitement et aucune récurrence ne fut observée.

CAS N°11

Madame Hil... Mar..., née le 2 juillet 1950 est une patiente qui présenta à partir de 1970 une sclérose en plaques de forme d'emblée progressive, extrêmement évolutive, compliquée au début des années 80, de la survenue de crises épileptiques de type et de fréquence non précisée ayant nécessité la mise en route d'un traitement antiépileptique par valproate de sodium pendant 3 à 4 ans.

En octobre 1998, déjà grabataire, elle présenta au cours d'un épisode hyperthermique, un état de mal épileptique operculaire gauche, au décours duquel un traitement par carbamazépine fut instauré.

Une exploration scanographique réalisée alors notait, outre de multiples hypodensités de la substance blanche, une importante atrophie corticale et cérébelleuse.

A la fin de l'année 1999, de nouveau au cours d'un épisode fébrile, puis en janvier 2000, la patiente présenta une récurrence de crise épileptique partielle complexe avec signes moteurs de l'hémicorps droit.

CAS N°12

Monsieur Hum... Jea... né le 7 avril 1941, est un patient aux antécédents d'hypertension artérielle, d'hypertrophie bénigne de la prostate, de syndrome du tunnel carpien droit opéré et enfin de brucellose en 1976, qui présenta dans les suites de cette dernière, des manifestations de sclérose en plaques de forme primaire progressive dont le diagnostic ne fut posé qu'en 1979.

Celle ci se compliqua à partir de 1983, de crises épileptiques généralisées tonico-cloniques qui persistèrent malgré l'instauration d'un traitement par valproate de sodium, mais avec une fréquence de survenue rare, aucun nouvel épisode n'étant à titre d'exemple survenu depuis 2000.

Une IRM encéphalique réalisée en 1994, notait de nombreuses lésions en hypersignal T2, confluentes, à prédominance périventriculaire et évocatrices d'une sclérose en plaques évoluée.

D'importants troubles mnésiques, d'aggravation croissante par la suite, étaient déjà relevés à cette période.

Une nouvelle IRM encéphalique réalisée en février 2002, outre une majoration de la charge lésionnelle, une atrophie du corps calleux et une atteinte périaqueducale, notait toujours la prédominance périventriculaire des anomalies ainsi qu'une atteinte juxta-corticale.

CAS N°13

Monsieur Jac... Fra... né le 2 juillet 1962 est un patient dont les antécédents sont principalement marqués par la survenue à l'âge de 19 mois d'une rougeole compliquée d'une encéphalite. Cette dernière fut associée à des convulsions latéralisées, puis suivie à l'âge de 8 ans, d'une épilepsie pharmacorésistante temporale interne gauche, associée sur l'IRM encéphalique à une atrophie de l'hippocampe mais aussi de la V° circonvolution temporale.

A partir de 1997, le patient développa de façon très progressive des troubles de la marche, mais aussi sphinctériens associés sur le plan clinique, à l'apparition d'un syndrome tétrapyramidal, d'anomalies sensitives diffuses aux 3 modalités et d'un nystagmus qui motivèrent la pratique d'une IRM pannévrauxique.

La découverte de multiples lésions en hypersignal T2 et hypersignal T1, tant cervicales que médullaires, associées pour certaines à une prise de contraste, fit retenir le diagnostic de SEP de forme primaire progressive.

La rachisynthèse était normale en particulier sans distribution oligoclonale.

Le bilan biologique ne relevait pas d'argument en faveur d'une autre étiologie.

CAS N°14

Monsieur Jar... Sta... est un patient né le 4 octobre 1965, aux antécédents de spina bifida opéré à la naissance et de syndrome subjectif des traumatisés crâniens qui présenta au début de l'année 1992, des épisodes d'instabilité du membre inférieur gauche responsables de quelques chutes, suivis en août 1993, de l'installation d'un tableau déficitaire sensitivo-moteur hémicorporel gauche associé à un syndrome tétrapyramidal.

Parmi les examens complémentaires effectués, la rachisynthèse relevait un profil oligoclonal associé à une hypergammaglobulinorachie.

Sur le plan neurophysiologique, les potentiels évoqués étaient perturbés aux 3 modalités.

Une étude scanographique relevait elle, une prise de contraste sous-corticale arrondie de localisation temporo-pariétale droite.

Le diagnostic de sclérose en plaques de forme rémittente fut retenu.

Une IRM encéphalique réalisée en octobre 1993, sans injection de gadolinium, confirma ce diagnostic en mettant en évidence de nombreuses lésions en hypersignal T2, sus et sous tentorielles, dont une volumineuse, en position cortico-sous-corticale, de localisation temporo-pariétale droite.

Un traitement de fond par azathioprine fut alors instauré.

A partir de décembre 1993, le patient commença à présenter des épisodes paroxystiques soudains, composés de signes variables tels qu'une peur immotivée, des phénomènes sensitifs paresthésiques avec parfois impression de crampe du membre supérieur gauche ou encore une déformation très brève des voix entendues.

Enfin, en février puis avril 1994, le sujet présenta 2 épisodes de crise généralisée tonico-clonique qui motivèrent l'introduction d'un traitement par carbamazépine relayé en raison de

la survenue d'une toxidermie, par un traitement de type valproate de sodium qui ne fut plus arrêté.

La seconde crise fut présumée d'origine temporale droite devant l'existence, en plus des manifestations habituelles, d'une déviation initiale de la tête vers la gauche.

Différents électro-encéphalogrammes réalisés au décours de ces manifestations furent soit normaux soit marqués par une activité discrètement irrégulière alors qu'un enregistrement pratiqué au cours du deuxième épisode de généralisation releva l'inscription initiale d'une décharge thêta rythmique temporale droite avant diffusion des anomalies.

Aucune récurrence de crise épileptique ne fut observée après avril 1994.

En décembre 1995, une IRM de contrôle notait la persistance d'une petite lésion séquellaire temporo-pariétale droite.

Un traitement de fond par copolymère fut instauré en novembre 1996 dans le cadre d'un essai thérapeutique contre placebo dans un premier temps, puis en ouvert.

Deux nouvelles poussées furent observées sous ce traitement.

CAS N°15

Mademoiselle Kle... val..., née le 7 décembre 1966, est une patiente sans antécédent personnel ou familial remarquable, qui présenta à 2 reprises, en décembre 1981 puis février 1982, à l'âge de 15 ans, une crise généralisée tonico-clonique, associée sur l'électroencéphalographie, à la présence de quelques éléments pointus dans les régions temporales, et l'existence lors de la stimulation lumineuse intermittente, d'abondantes altérations paroxystiques généralisées à type de pointes et polypointes-ondes.

Un traitement par acide valproïque fut instauré à l'issue du second épisode, puis stoppé au bout de quelques années, aucune récurrence n'ayant été observée.

En juin puis juillet 1994, la patiente présenta deux nouveaux épisodes de crise généralisée tonico-clonique.

L'électroencéphalographie standard mais aussi de sieste réalisée alors, était dénuée d'anomalies remarquables.

L'étude scanographique encéphalique était sans particularité.

Le traitement par acide valproïque fut repris et aucune récurrence épileptique ne survint.

A partir d'août 1996, la patiente développa une sclérose en plaques de forme rémittente pure avec seulement 3 poussées en 7 ans et à l'issue, une absence d'handicap fonctionnel.

Une IRM encéphalique réalisée en 1996, au décours de la première poussée, était normale.

Sa répétition en 1997, année où le diagnostic de sclérose en plaques fut retenu, puis en 2000, après chaque nouvelle poussée, permit la visualisation d'anomalies punctiformes sous la forme d'hyposignal T1 et d'hypersignal T2, compatibles avec le diagnostic de SEP.

La rachisynthèse était caractérisée par une hypercellularité à 6 éléments par mm³ à nette prédominance lymphocytaire avec en étude immuno-électrophorétique, un aspect oligoclonal.

Un traitement de fond de la sclérose en plaques par interféron-Beta-1a fut instauré à partir d'octobre 2000. Aucune nouvelle poussée ne fut observée.

CAS N°16

Monsieur Kra... Gér... né le 28 avril 1946 est un patient qui présenta en 1961, une SEP de forme initialement rémittente pure puis, à partir de 1964, date où le diagnostic fut retenu, de type rémittente avec séquelles.

A cette époque, la rachisynthèse retrouvait une discrète hypercellularité de type lymphocytaire avec 14 éléments par mm³.

L'EEG était caractérisée par des tracés irréguliers avec d'assez nombreux éléments thêta polymorphes, prédominant en temporopariétal droit et ayant tendance à se bilatéraliser.

Hospitalisé pour syndrome confusionnel en octobre 1966, il présenta 72 heures après l'admission, une crise généralisée tonico-clonique pour laquelle un traitement barbiturique par phénobarbital fut proposé.

L'EEG était alors en faveur d'un état post-critique.

Les crises furent ensuite extrêmement rares, avec 2 récides spontanées nocturnes en 1988 et 1995 et 2 épisodes favorisés par une tentative de diminution posologique du traitement barbiturique en 1980 et 1993.

Lors de cette dernière, les crises furent de type partielles secondairement généralisées et motivèrent l'introduction d'un traitement par valproate de sodium.

A partir 1993, l'évolution de SEP se fit sur un mode secondairement progressif et aucune récive de crise épileptique ne survint.

Une IRM réalisée en 1996 notait de multiples lésions évocatrices de sclérose en plaques associées à une importante atrophie du corps calleux.

La persistance de poussées à cette date conduisit à la mise en route d'un traitement de fond par méthotrexate qui fut bien toléré jusqu'en 2001, année où le patient développa un lymphome de haut grade.

CAS N°17

Madame Lat... Ann... née le 22 juin 1954, est une patiente sans antécédent médico-chirurgical personnel ou familial notable, qui présenta à partir de 1976 une SEP de forme rémittente avec séquelles puis secondairement progressive, toujours avec poussées, après 1998.

Quelques mois seulement après l'apparition de la première poussée en 1976, débuta une épilepsie partielle complexe avec signes moteurs, dont les crises, stéréotypées, étaient fortement évocatrices d'une origine temporale gauche puisqu'associant des mouvements complexes du membre supérieur droit à des automatismes oro-alimentaires à type de mâchonnements.

Ces crises à la sémiologie élaborée nécessitèrent la mise en route d'un traitement antiépileptique en monothérapie, inefficace, avant une bi puis une trithérapie en 2001.

Notons que dès le début de l'évolution de la pathologie démyélinisante, existaient des troubles mnésiques et neuropsychiques qui s'aggravèrent au fil du temps.

Sur le plan biologique, l'électrophorèse des protéines du LCR notait une distribution oligoclonale.

Une IRM encéphalique réalisée en 1993 notait de nombreuses lésions en hypersignal T2 de la substance blanche hémisphérique dont certaines affectaient le ruban cortical, ainsi que médullaires.

L'équilibration de l'épilepsie fut difficile et nécessita des modifications thérapeutiques jusqu'à l'instauration d'une trithérapie associant lamotrigine, valproate de sodium et éthylfénacémide.

Malgré cela, les crises persistèrent sans jamais se modifier ni évoluer vers une généralisation secondaire, selon un rythme annuel ou pluriannuel.

La sclérose en plaques fut traitée par cure de corticoïdes à hautes doses lors des poussées puis par copolymère à partir de 2001.

CAS N°18

Mademoiselle Luc... Car... née le 8 juin 1978 est une patiente aux antécédents de migraine ophtalmique et de traumatisme crânien avec perte de connaissance en août 1998, qui présenta à partir de juin 2001, une sclérose en plaques de forme rémittente avec séquelles, très évolutive, avec 4 poussées depuis juin 2001.

Une IRM encéphalique réalisée en novembre 2001 relevait d'emblée des anomalies fortement évocatrices de sclérose en plaques et réunissant de surcroît les critères de Barkhoff.

La plus volumineuse de ces lésions qui était située au niveau de l'hémisphère droit, en position juxta-corticale frontale, à la partie postérieure du sillon central prenait fortement le contraste.

En janvier, février puis mars 2002, la patiente présenta 3 crises épileptiques généralisées tonico-cloniques dont une fut précédée d'une symptomatologie en faveur d'une origine partielle puisque caractérisée par une rotation initiale de la tête vers la gauche.

Un EEG réalisé une dizaine de jour après le second épisode était normal.

Celui-ci conduisit à l'introduction d'un traitement par lamotrigine.

Aucune récurrence épileptique ne survint après mars 2002.

En ce qui concerne le traitement de fond de la sclérose en plaques, un traitement par acétate de glatiramère fut débuté à partir d'avril 2002.

CAS N°19

Monsieur Mal... Dan..., né le 26 février 1945 est un patient aux antécédents personnel d'asthme et familial de sclérose en plaques chez le père, qui présenta en juin 1983, de façon progressive, une hémiparésie droite sensitivo-motrice, associée à des troubles phasiques.

L'imagerie scanographique encéphalique réalisée alors était normale.

L'EEG notait l'existence d'une focalisation lente temporo-centrale gauche tandis que la rachisynthèse relevait une discrète hypercellularité à prédominance lymphocytaire avec, en immuno-électrophorèse, un aspect oligoclonal.

Traité par corticoïdes à hautes doses, l'évolution fut satisfaisante, le patient ne gardant qu'une légère spasticité hémicorporelle droite avec syndrome pyramidal homolatéral.

En 1987, survint un second épisode neurologique caractérisé par un syndrome vestibulaire pseudo-périphérique. La rachisynthèse retrouvait cette fois, une hypercellularité à 50 éléments par mm³ à nette prédominance lymphocytaire associée à une hyperprotéïnorachie à 0,85 g/l, avec toujours en immuno-électrophorèse un aspect oligoclonal.

Sur le plan paraclinique, les potentiels évoqués somesthésiques et évoqués auditifs étaient anormaux .

Le diagnostic de sclérose en plaques fut alors retenu.

L'évolution se fit ensuite selon un mode secondairement progressif, le patient présentant principalement un déficit hémicorporel droit.

En 1996, une IRM encéphalique confirma cette hypothèse diagnostique en permettant la visualisation de multiples hypersignaux en séquence pondérée T2 de la substance blanche périventriculaire mais aussi sous-tentoriels.

En novembre 2000 puis février 2001 survinrent deux crises épileptiques généralisées tonico-cloniques morphéïques qui conduisirent à l'introduction d'un traitement par valproate de sodium.

L'électroencéphalographie réalisée au décours de chaque épisode notait l'inscription d'une discrète focalisation lente temporale gauche.

Aucune récurrence épileptique ne fut observée depuis lors.

CAS N°20

Mademoiselle Mil... Syl... née le 30 mai 1963 aux termes d'une grossesse et d'un accouchement normaux est une patiente qui présenta très tôt, un tableau neurologique qualifié d' «encéphalopathie infantile » et caractérisé par un retard développemental remarqué dès l'âge de 6 mois puis suivi à l'âge de 2 ans de l'apparition de crises épileptiques d'expression généralisée tonico-clonique.

Les différents examens cliniques réalisés au cours de cette période étaient normaux tandis que les différents enregistrements électroencéphalographiques notaient l'inscription d'anomalies lentes aspécifiques.

Un traitement barbiturique par phénobarbital fut débuté en 1965 ce qui permit une raréfaction des crises.

Il fut poursuivi jusqu'en 2000, date où l'apparition de troubles de la marche en rapport avec un syndrome cérébelleux, suspects d'être d'origine iatrogène, motiva une tentative d'arrêt.

Celle ci fut émaillée de la survenue d'une recrudescence des crises généralisées.

En septembre 2000, le traitement par phénobarbital fut remplacé par du valproate de sodium.

Malgré cela, les troubles de la marche en rapport avec un syndrome ataxo-spasmodique s'aggravèrent progressivement, puis s'associèrent à des troubles sphinctériens et à une monoparésie du membre supérieur gauche.

Les crises épileptiques généralisées persistèrent également puis s'associèrent à partir d'octobre 2001, à des crises partielles complexes avec signes moteurs d'un hémicorps, tantôt le droit, tantôt le gauche.

Une IRM pratiquée en avril 2002 nota, outre une atrophie du corps calleux, de nombreuses lésions sous la forme d'hypersignaux punctiformes en séquence pondérée T2, à prédominance périventriculaire, sus et sous-tentoriels dont un, en position paraventriculaire gauche prenait le contraste. La rachisynthèse était marquée par la découverte en immuno-électrophorèse d'une distribution oligo-clonale.

Le diagnostic de sclérose en plaques de forme primaire progressive fut retenu.

Un traitement par mitoxantrone fut débuté à partir de décembre 2002.

CAS N°21

Madame Rai... Jos... née le 28 avril 1944, est une patiente aux antécédents de grossesse extra-utérine en 1980 et de néoplasme mammaire en 1993, récidivant en 2001, qui présenta à partir de 1970, des crises d'expression généralisée tonico-clonique, morphéïques, rares, associées sur l'électroencéphalographie réalisée au décours du premier épisode, à la présence de grapho-éléments paroxystiques généralisés, qui motivèrent d'emblée la mise en route d'un traitement antiépileptique par phénobarbital.

Ces crises se répétèrent au rythme de 2 à 3 épisodes annuels puis disparurent entre 1973 et 1977.

Notons qu'en 1973, l'électroencéphalographie avait pris un caractère asymétrique aux dépens de l'hémisphère gauche, asymétrie qui évolua au cours du temps jusqu'à une véritable focalisation lente de localisation temporale.

En 1977, les crises devinrent partielles complexes cette fois, de fréquence d'apparition pluriannuelle, ce qui conduisit à la reprise du traitement barbiturique puis à son remplacement en 1984, au profit de l'introduction de valproate de sodium, lui même rapidement substitué au bénéfice de l'instauration d'un traitement par carbamazépine sous lequel les crises s'espacèrent jusqu'à disparaître.

A partir de 1981, la patiente développa une sclérose en plaques de forme rémittente avec séquelles, peu évolutive, diagnostiquée en 1985 au cours de la seconde poussée.

La rachisynthèse relevait alors une hypercellularité à 12 éléments par mm³, à nette prédominance lymphocytaire, associée, lors de l'étude immuno-électrophorétique, à l'existence d'une distribution oligoclonale.

Une imagerie pannévrauxique réalisée en 1997 notait de multiples lésions en hypersignal T2 tant médullaires qu'encéphaliques, avec à ce niveau, outre une prédominance des anomalies au niveau périventriculaire, la présence de plusieurs lésions très périphériques, au niveau de la substance blanche juxta-corticale.

CAS N°22

Monsieur Sei... Dan... né le 16 mars 1956, est un patient sans antécédent particulier, porteur d'une SEP de forme rémittente avec séquelles, diagnostiquée en 1993, puis secondairement progressive à partir de l'an 2000 et alors principalement marquée par l'apparition de troubles cognitifs d'aggravation croissante, caractérisés par des troubles de l'orientation, une lenteur idéatoire, des troubles de la mémoire et enfin un syndrome dépressif.

Une rachisynthèse réalisée alors, retrouvait un aspect oligoclonal avec en immunofixation, la présence de 4 clones $\gamma_2\kappa_2$ et 1 clone $\gamma_2\lambda_2$.

L'EEG était caractérisé par une activité globalement ralentie et asymétrique aux dépens de l'hémisphère droit.

L'IRM enfin, était typiquement en faveur du diagnostic de SEP, relevant de nombreuses plaques de démyélinisation, notamment en position cortico-sous-corticale ainsi qu'une importante atrophie du corps calleux.

Un traitement de la sclérose en plaques par mitoxantrone fut réalisé de juin à décembre 2000.

A 2 reprises, en juin 2001 puis août 2002, le patient présenta un état de mal épileptique convulsif généralisé, suivi lors du premier épisode d'une hémiparésie gauche avec déviation oculocéphalogyre droite.

Les EEG post critiques étaient caractérisés soit par une altération diffuse de l'électrogénèse cérébrale, soit, lors du second épisode, par une focalisation lente à prédominance antérieure droite.

Un traitement par oxcarbamazépine fut instauré dès le premier épisode.

CAS N°23

Madame Tap... Arl... née le 29 Janvier 1940, est une patiente qui développa à partir de 1971, une SEP de forme initialement rémittente avec séquelles, peu évolutive, diagnostiquée en 1972 et ayant ensuite évolué à partir du début des années 80 selon un mode secondairement progressif, avec déficits toujours plus marqués au niveau de l'hémicorps droit, qui présenta, à partir de novembre 1992, des épisodes neurologiques transitoires de durée brève de l'ordre d'une trentaine de secondes, fortement évocateurs de crises partielles complexes avec signes moteurs.

Ceux-ci étaient en effet caractérisés chez cette patiente droitnière, par la survenue brutale, initiale, d'une aphasia d'expression suivie, plus ou moins complètement, de clonies de l'hémicorps droit, d'une hémianopsie latérale homonyme droite, d'automatismes gestuels voire d'une généralisation secondaire.

Les EEG réalisés à plusieurs reprises au décours de ces épisodes étaient marquées par l'inscription, sur une activité de fond bien structurée, d'une focalisation lente et paroxystique temporo-pariétale gauche.

Une IRM réalisée en mars 1995 ne relevait pas d'anomalie sous tentorielle alors qu'au niveau sus tentoriel, de nombreuses anomalies en hypersignal T2 de la substance blanche périventriculaire et du corps calleux étaient retrouvées ainsi qu'au niveau cortical ou juxta-cortical.

Un traitement par carbamazépine débuté en avril 1995 fut très rapidement remplacé par du valproate de sodium en raison d'une mauvaise tolérance.

De 1992 à la fin de l'année 1995, les crises se répétèrent selon une fréquence annuelle ou pluriannuelle, puis disparurent.

A partir de novembre 1996, l'EEG se normalisa.

CAS N°24

Monsieur Vic... noë... né le 18 décembre 1947, est un patient sans antécédent médico-chirurgical notable qui présenta brutalement au début du mois d'octobre 1991, des manifestations paroxystiques stéréotypées qualifiées de crises partielles simples et caractérisées par des paresthésies distales suivies d'une contraction tonique des membres de l'hémicorps droit, durant de 30 à 60 secondes et se répétant de façon pluriquotidienne.

L'électroencéphalographie réalisée au décours de ces épisodes était normale.

L'imagerie scanographique encéphalique notait de nombreuses images arrondies, hypodenses au niveau des centres semi-ovales, apparaissant encore plus nombreuses en IRM, sous la forme d'hypersignaux T2, anomalies très évocatrices d'une sclérose en plaques.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien, y compris en immunoélectrophorèse était normale.

Ces crises s'atténuèrent très progressivement jusqu'à disparaître spontanément le 29 octobre 1991, après quoi, aucune récurrence ne fut jamais plus observée.

A partir d'octobre 1997, le patient présenta plusieurs épisodes neurologiques déficitaires, qui permirent l'établissement du diagnostic de SEP en janvier 1998, poussées qui furent toutes traitées par corticoïdes à hautes doses.

Un traitement de fond de la sclérose en plaques par interféron beta-1-b fut débuté à partir d'octobre 2002.

CHAPITRE III : REVUE DE LA LITTERATURE

III.1. HISTORIQUE

Depuis la première publication de Leube (1) en 1871 jusqu'à la seconde guerre mondiale, le problème des rapports de la sclérose en plaques avec l'épilepsie fit l'objet de nombreuses communications, certaines devenues classiques (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Par la suite et jusqu'à la fin des années 50, des études de plus grande envergure (9, 10, 11, 12, 13, 14) contribuèrent à mieux faire connaître clinique et statistique en livrant cependant peu d'informations sur la physiopathologie.

Cette période prit fin avec la publication de Drake et Macrae en 1961 (15).

Notons qu'à cette époque, il existait déjà suffisamment de cas dans la littérature pour remarquer que l'association entre les deux pathologies était plus fréquente que celle due au hasard.

Dans les suites, la publication d'importantes études anatomo-pathologiques concernant la répartition des plaques dans la sclérose et notamment leur présence au niveau cortical ou juxta-cortical assirent définitivement l'idée d'une épileptogenité potentielle de la SEP (16, 17).

La dernière période enfin, du milieu des années 80 jusqu'à nos jours, fut marquée par l'avènement de l'IRM, qui modifia tant la prise en charge globale de la SEP que la compréhension des crises épileptiques en résultant, certaines études faisant figure de références à ce sujet (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

III.2. PREVALENCE DES CRISES EPILEPTIQUES DANS LA SEP

Un débat afin d'établir si les crises épileptiques étaient plus fréquentes ou non chez les patients atteints de SEP par rapport au reste de la population générale, est longtemps apparu dans la littérature (27, 28).

Il est maintenant établi que le risque relatif de présenter des crises épileptiques est plus grand chez les patients porteurs de SEP que dans la population générale (29).

Dans la population générale, la prévalence de l'épilepsie est habituellement considérée de nos jours comme proche de 0,5%.

En ce qui concerne la prévalence de survenue de manifestations épileptiques parmi les patients atteints de sclérose en plaques, nombreuses sont les séries rapportées depuis le début du XXe siècle.

Le taux varie sensiblement selon les publications entre 0,47% pour Höpf en 1970 (28), à partir d'une série de 4000 malades et 10,8% pour Fuglsang-Frederiksen et Thygesen en 1952 (12), à partir d'une série de 74 patients.

Le plus souvent, la prévalence rapportée se situe entre 3 et 6 % (6, 8, 10, 15, 18, 22, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

Quelques études rapportèrent une prévalence inférieure à 3% (2, 19, 23, 37, 38, 39), rarement inférieure à 1,5% (2) et enfin exceptionnellement voisine de celle observée dans la population générale (28).

Plus rarement enfin, certains auteurs observèrent une prévalence plus élevée, supérieure à 6% (8, 12, 40, 41).

Cependant, s'il apparaît maintenant incontestable que la prévalence de patients épileptiques parmi la population de patients souffrant de sclérose en plaques est supérieure à celle observée dans la population générale, certaines critiques doivent pondérer l'analyse de ces

différents résultats.

Tout d'abord, l'épilepsie et la sclérose en plaques étant deux pathologies non rares, une **association fortuite** entre les deux est possible (42). Ceci implique que parmi la population de patients souffrant à la fois des deux affections, une part non négligeable, comparable à celle observée dans la population générale, soit environ 0,5%, comprise dans le taux de prévalence brute fournie par nombre d'études de la littérature, corresponde aux cas de patients souffrant d'une épilepsie d'autre origine (21).

Rares à ce sujet sont les auteurs ayant distingué les patients présentant une association fortuite et ceux présentant un lien de causalité, possible ou établi, entre les deux pathologies (11, 32, 34).

De plus, pour les études les plus anciennes, l'établissement d'un lien entre ces deux affections s'avère très difficile car les **critères diagnostiques** utilisés pour l'établissement du diagnostic de SEP n'étaient pour la plupart pas standardisés ni même mentionnés, pas plus que la description des crises dites épileptiques n'était systématiquement fournie. Ceci a été un facteur majeur de confusion, notamment par exemple entre l'épilepsie et les crises toniques paroxystiques, dont il est maintenant établi que l'origine n'est pas épileptique (43, 44).

Illustrant cette question de la **fiabilité diagnostique**, signalons les travaux de Ghezzi en 1990, qui retrouvait dans une série de 2353 patients, 40 cas d'épilepsie soit une prévalence de 1.7% alors que ce taux s'élevait à 2.33% lorsque seuls les cas définis de SEP étaient retenus (34/1459) et s'abaissait à 0.59% pour les cas probables (3/518), 0.79% pour les cas possibles (3/376), confirmant ainsi le fait que la SEP augmentait le risque de survenue d'épilepsie (19).

En ce qui concerne la **méthodologie** employée par les différentes études, la très grande majorité d'entre elles sont de type rétrospectif, ce qui implique plusieurs biais inhérents à ce type d'études.

Tout d'abord, une sous-estimation de la prévalence réelle, en rapport avec la non comptabilisation de patients ayant pu développer une épilepsie après la période d'observation est possible, les patients étant rarement suivis jusqu'à leur décès.(15)

A titre d'exemple, en 1986, aucune étude prospective dans ce domaine n'avait encore été réalisée (18).

A l'inverse, un biais de sélection lié au recrutement des patients, lui même secondaire à la spécificité d'activité de certains auteurs, a pu entraîné une surreprésentation des cas épileptiques (40).

Un des autres facteurs important dans l'appréciation de la prévalence de patients épileptiques, parmi la population de patients souffrant de sclérose en plaques est l'**âge** (15, 18, 23, 25, 29, 35).

En effet, l'épilepsie de façon générale, débute plus fréquemment dans les première, seconde, cinquième, sixième et septième décade de vie alors que l'épilepsie liée à la SEP est essentiellement confinée aux troisième, quatrième et plus rarement cinquième décade, la moyenne d'âge d'apparition des manifestations étant d'ailleurs voisine de 30 ans (18, 35).

Ceci implique, compte-tenu de cette répartition, que la **prévalence corrigée** sur l'âge, de l'épilepsie liée à la SEP, soit nettement plus importante que celle de la population générale appariée sur ce critère.

Tenant compte de cette correction, plusieurs auteurs établirent que la prévalence corrigée était 3 fois (23), 10 fois (18) voire 20 fois (15) supérieure à celle de la population générale.

Ainsi, quand l'âge est pris en compte lors de l'étude de la prévalence, la différence entre les patients atteints de SEP et la population normale devient plus marquée.

Enfin, rares sont les auteurs ayant distingué la prévalence brute de la **prévalence active** de l'épilepsie, dont la définition correspond à la survenue de crises épileptiques dans les 5 dernières années (18, 35).

Concernant le risque d'épilepsie avant la survenue des autres manifestations de sclérose en plaques, les rares données de la littérature apparaissent discordantes. Olafson en 1999 ne relevait pas d'augmentation par rapport à la population générale (23). En 1986, Kinnunen, dont la série était nettement plus importante en nombre de patients, retenait lui une augmentation significative de ce risque (18).

En conclusion, la prévalence de l'épilepsie dans la sclérose en plaques apparaît certes faible mais incontestablement plus élevée que celle observée dans la population générale, ce qui doit faire considérer la sclérose en plaques, surtout chez l'adulte jeune, comme une cause potentielle d'épilepsie.

III.3. SEXE RATIO

La très grande majorité des séries les plus étoffées rapporte une représentation plus importante des femmes parmi les patients porteurs d'une sclérose en plaques compliquée d'une épilepsie.

Cette différence de répartition aboutit à un sexe ratio compris le plus souvent entre 1 et 3 (18, 37) voire supérieur (31). Conomy rapporta une représentation féminine 14 fois plus élevée, mais dans une série limitée de 15 malades (33).

A l'inverse, une survenue avec une fréquence identique ou plus grande chez l'homme que chez la femme semble avoir été exceptionnellement observée (21, 41).

Toutefois, l'interprétation de ces résultats doit tenir compte du sexe ratio habituellement observé dans la population globale de patients atteints de sclérose en plaques .

En effet, celui-ci étant habituellement considéré comme voisin de deux sous nos latitudes, il est probable que la surreprésentation féminine observée parmi les échantillons de patients porteurs d'une sclérose en plaques compliquée d'épilepsie, n'en soit que le reflet, à un niveau plus ou moins représentatif en fonction de la taille des séries .

D'ailleurs, l'addition du nombre de patients de chaque sexe fourni par les plus grande études, laisse ressortir un sexe ratio de 76 cas féminins pour 32 masculins, soit légèrement supérieur à 2.

Ainsi, en tenant compte de cette correction, il apparaît vraisemblable que l'épilepsie touche avec une fréquence équivalente les individus des deux sexes, ce qui en d'autres termes signifie que le pourcentage de patients porteurs de sclérose en plaques compliquée d'épilepsie est superposable, lorsqu'il est pris de façon individuelle pour chaque sexe.

III.4. DELAI D'APPARITION DES CRISES DANS LA SEP

Les crises épileptiques peuvent précéder, accompagner les premières manifestations ou survenir au cours de l'évolution de la sclérose en plaques.

S'il est généralement reconnu que les crises peuvent précéder les autres manifestations de SEP, certaines études rétrospectives n'ont volontairement retenu que les patients ayant présenté une épilepsie de façon simultanée ou postérieure aux autres manifestations de SEP. Ceci impliquait l'exclusion des patients ayant présenté des crises épileptiques avant le diagnostic de SEP (25, 36, 41).

A ce sujet, même s'il est vrai, comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre consacré à l'étude de la prévalence, qu'une association fortuite entre épilepsie et sclérose en plaques est possible, il s'avère cependant incontestable, pour la majorité des auteurs, que des crises épileptiques puissent être la manifestation inaugurale de SEP (6, 14, 15, 18, 19, 22, 26, 31, 37, 40, 41, 42, 45, 46).

Pour certains les crises épileptiques liées à la SEP auraient même une nette tendance à précéder les autres signes habituels puis à disparaître ou devenir moins fréquentes après que le diagnostic de SEP ait été clairement établi (8, 14, 42).

Toutefois, rares sont les publications ayant distingué les cas d'épilepsie liés de façon incontestable à une autre origine et constituant alors une association fortuite entre les 2 pathologies.

Pour le reste, c'est en l'absence d'autre cause retrouvée, qu'une grande majorité des auteurs attribuèrent rétrospectivement une épilepsie longtemps considérée comme cryptogénique, à la SEP.

Malgré ces réserves, il est de nos jours admis que des crises épileptiques puissent survenir avant les autres manifestations et à fortiori le diagnostic de SEP.

Le délai entre les manifestations épileptiques et celles plus classiques de SEP est très variable, allant de quelques mois (22) à des années (6, 14, 18, 26, 31, 46) voire des dizaines d'années (18, 23).

Parmi la population de patients porteurs de l'association des 2 pathologies, la fréquence des cas ayant présenté des crises avant leurs premières manifestations classiques, est également variable selon les séries.

Elle varie d'extrêmes entre 10% (15, 22) et 60% (42), la grande majorité des études rapportant une fréquence comprise entre 20 et 40% (18, 19, 23, 26, 27).

Certaines études ayant vraisemblablement inclus dans ce calcul, comme nous l'avons précisé plus haut, des patients présentant une épilepsie liée à une autre origine que la sclérose en plaques, une surestimation de la fréquence réelle d'épilepsie liée à la SEP apparaît parfois possible.

Quoi qu'il en soit, il semble possible d'évaluer, d'après les principales séries de cas publiées, à 35% environ, le pourcentage d'épilepsies liées à la SEP qui débuteraient avant les premières manifestations classiques.

Si la survenue isolée d'une ou plusieurs crises épileptiques peut s'avérer comme la manifestation inaugurale d'une sclérose en plaques, une épilepsie peut également s'associer à d'autres signes neurologiques « habituels » au cours d'un premier événement de pathologie démyélinisante.

Bien que cette éventualité soit plus rare, elle se trouve également reconnue par nombre d'auteurs ayant traité du sujet (14, 15, 18, 19, 25, 27, 31, 37).

Parmi la totalité des patients présentant une association des 2 pathologies, la fréquence de survenue de crises épileptiques de façon concomitante avec d'autres signes inauguraux de SEP, apparaît variable, allant d'un pourcentage nul dans certaines séries (26, 37) jusqu'à 20 % pour d'autres (23, 27), **la réalité étant vraisemblablement entre les deux, autour de 10%** (15, 19, 25, 31).

Enfin, l'éventualité la plus commune concernant la survenue de crises épileptiques au cours de l'évolution d'une sclérose en plaques (15), est l'apparition de manifestations épileptiques **après** le début des manifestations habituelles, dites « classiques » de SEP.

Dans ce cas, il importe de préciser que le diagnostic n'est pas toujours encore établi au moment de leur survenue.

Le délai d'apparition des manifestations épileptiques par rapport au début de la sclérose en plaques s'exprime le plus souvent en terme d'années, allant même pour quelques cas au delà de 20 ans (15, 18, 21, 30, 47).

Ainsi, à titres d'exemples, la latence moyenne d'apparition des crises était de 3 ans dans la série de Cendrowski (31), 7 ans dans celle de Boudouresques (37) et 9 ans pour celle de Thompson en 1993 (21).

Toutefois, malgré une grande variabilité de ce délai d'apparition des crises, plusieurs auteurs ont souligné le fait que la probabilité d'appartenance de l'épilepsie au cortège des symptômes de SEP était d'autant plus grande que ce délai était plus faible par rapport au début de la SEP (31, 37). Pour d'autres au contraire, la responsabilité d'une lésion démyélinisante dans la genèse de l'épilepsie est d'autant plus fréquente que la durée d'évolution de la sclérose en plaques est importante. (27).

Une autre façon d'appréhender ce délai moyen de survenue entre le début de la sclérose en plaques et les manifestations épileptiques, est l'étude des âges d'apparition respectifs de la sclérose en plaques et de l'épilepsie : Testembasi par exemple trouvait dans sa série un âge moyen de diagnostic de la sclérose en plaques de 26.8 ans et d'apparition de l'épilepsie de 32,4ans, chiffres voisins de ceux fournis par Engelsens en 1997, qui dans une base de 423 patients atteints de SEP, notait un âge moyen de début de la SEP de 25.2 ans tandis que l'âge de début de l'épilepsie était en moyenne de 32.6 ans (35, 36).

III.5. TYPE DE CRISES

Les avis concernant le type prédominant de crises observées en cas de sclérose en plaques sont divergents.

Rappelons tout d'abord que dans la plupart des études anciennes, les patients souffrant de crises généralisées tonico-cloniques étaient considérés comme porteurs d'une épilepsie généralisée, sans que la nature primitivement ou secondairement généralisée des crises soit prise en compte.

Ces difficultés de classification des syndromes épileptiques dans les études épidémiologiques, et le problème de distinction entre crises partielles et généralisées, furent d'ailleurs largement souligné par la commission sur l'épidémiologie et le pronostic de la ligue internationale de lutte contre l'épilepsie (48, 49, 50).

En ce qui nous concerne, l'analyse de la littérature traitant de l'épilepsie liée à la sclérose en plaques n'échappe pas à ce phénomène, ce qui gêne son interprétation.

Ainsi, plusieurs auteurs ont décrit la survenue préférentielle de crises généralisées tonico-cloniques (10, 27, 37, 51, 52) alors que de nombreux autres ont rapporté la prédominance des crises partielles (14, 15, 18, 22, 23, 39, 53).

En fait le type le plus fréquent serait effectivement les crises d'expression ou d'allure généralisée tonico-clonique mais à point de départ focalisé, ce qu'un certain nombre d'auteurs ne semble pas avoir précisé ou reconnu. Ainsi s'expliquerait cette divergence.

A la lecture de certaines publications, notamment récentes, il semblerait donc plus prudent de considérer d'une part l'épilepsie partielle au sens large, c'est-à-dire avec ou sans généralisation secondaire et de l'autre les crises primitivement généralisées.

Dans ce cas, les crises à point de départ focalisé apparaîtraient comme les plus fréquemment rencontrées (15, 20, 21, 25, 26, 27, 28, 36, 39, 51).

A titre d'exemple, la plus grande série de la littérature, établie grâce à un archivage minutieux pratiqué de longue date à la Mayo Clinic, aux Etats-unis, notait près de 50% de crises partielles ou secondairement généralisées contre un peu plus de 40% de crises généralisées et moins de 10% de crises de type indéterminé (25).

Illustrant de façon encore plus marquée cette hypothèse, citons les résultats de Kinnunen, en 1986, qui notait chez l'ensemble des patients atteints de sclérose en plaques compliquée d'épilepsie, des signes ou symptômes focalisés dans 86% des cas, alors qu'une étude dans la population générale sur une série contrôle finlandaise effectuée à la même période, relevait parmi une série de 100 patients épileptiques, une prévalence de crises partielles de seulement 33%.

Cette différence très significative entre les 2 populations renforçait la supposition que des lésions de démyélinisation puissent agir comme des foyers épileptogènes focalisés (18).

Pour cette raison, la nature des crises épileptiques paraissant essentiellement déterminée par la position des lésions, aucune forme particulière d'épilepsie n'est attendue (15) :

Etant donné la multiplicité des localisations anatomiques lésionnelles de la sclérose en plaques, il n'est pas étonnant qu'elle puisse donner de nombreux types de crises.

Signalons cependant la mention d'une fréquence plus élevée de crises partielles motrices, avec ou sans marche **Bravais-Jacksonienne** (4, 7, 10, 14, 22, 27, 53).

Malheureusement, la description de telles manifestations manque souvent de précisions sémiologiques et leur relative raréfaction de la littérature à partir des années 70 permet de suspecter qu'elles aient pu être confondues pour certaines avec les spasmes toniques décrits par Matthews en 1958 (42).

S'il est vrai qu'aucun type particulier d'épilepsie ne se démarque nettement dans la sclérose en plaques, plusieurs formes inhabituelles d'épilepsie ont en revanche été décrites.

Parmi celles-ci, l'**épilepsie partielle continue** ne semble avoir été rapportée qu'à 7 reprises (4, 25, 54, 55).

Ce type d'épilepsie primitivement décrit lors de l'épidémie d'encéphalite russe (Russian spring summer encephalitis) par Koshevnikow, a pour principales causes habituelles les infarctus cérébraux, les encéphalites, les abcès, les tumeurs, les traumatismes ainsi que les encéphalopathies métaboliques (56).

Si certains la voient comme une forme d'état de mal partiel somato-moteur, elle se caractérise cependant par une absence de transition de la phase tonique vers la phase clonique, un caractère arythmique notable, une durée prolongée et une mauvaise réponse aux antiépileptiques (54).

Ces caractéristiques particulières peuvent la faire ressembler à un mouvement anormal de type extrapyramidal avec lequel il a parfois été confondu (57).

Les structures cérébrales impliquées dans ces manifestations sont débattues, certains privilégiant l'origine corticale ou cortico-sous-corticale, d'autres une atteinte des ganglions de la base (57).

Dans la sclérose en plaques, l'hypothèse d'une combinaison des 2 types de lésions a été avancée (54).

De façon intéressante, un nombre non négligeable d'études rapporte aussi des crises sous la forme d'**épisodes d'aphasie** isolée (34, 40, 46, 58, 59).

Dans la série de Buttner un des 6 patients présentait une aphasie mixte post-critique prolongée (34).

Trouillas et Courjon décrivirent un patient avec des épisodes d'aphasie suivis de généralisation secondaire (40).

Spatt mentionna l'existence d'un patient présentant des crises caractérisées par des troubles phasiques subcontinus associées en IRM à la présence d'une prise de gadolinium d'une lésion sous-corticale du gyrus temporal supérieur (55).

Primavera décrivit un cas voisin (58).

D'autres ont également mentionné une composante phasique prédominante lors de crises à la sémilogie plus élaborée (22, 60).

De façon plus anecdotique, signalons un cas d'**épilepsie musicogénique** attribuée à une lésion temporale (61).

Cette forme particulière d'épilepsie, qui s'apparente à une épilepsie réflexe, fut d'abord décrite dans la littérature classique par Shakespeare dans « le marchand de Venise ».

Elle a pour principales caractéristiques d'être déclenchée par un stimulus musical et d'être dépendante de facteurs émotionnels, certains patients pouvant reproduire les crises par la simple évocation du stimulus déclenchant (61).

Enfin, des crises sous la forme de **troubles de la vision des couleurs** ont été également rapportées (62).

Ainsi, en dehors des crises partielles avec signes moteurs, de nombreux types de crises partielles peuvent survenir et égarer le clinicien, leurs symptômes pouvant donner le change avec des manifestations psychiatriques.

En conséquence, la pratique d'un électroencéphalogramme s'impose lors de la survenue d'épisodes paroxystiques d'altération d'un organe sensoriel ou des fonctions supérieures, chez un patient souffrant de sclérose en plaques.

III.6. ETAT DE MAL EPILEPTIQUE

De façon générale, l'incidence de survenue d'un état de mal épileptique parmi la population épileptique varie entre 1,3 et 10% selon les séries, le résultat le plus proche de la réalité étant probablement autour de 5% (63).

Notons toutefois que la prévalence de ces états de mal est différente entre les patients porteurs d'une épilepsie idiopathique et ceux porteurs d'une épilepsie symptomatique, puisqu'elle est beaucoup plus élevée dans le second cas (63)

Le pronostic lui, serait particulièrement mauvais en cas de survenue tardive (63).

Au cours de la sclérose en plaques, leur survenue est une éventualité également possible, bien qu'encore plus rare, ayant été rapportée par de nombreux auteurs (10, 14, 15, 22, 31, 33, 37, 46, 55, 58, 63, 64, 65, 66).

La gravité et le caractère potentiellement létale d'une telle complication ont été soulignés à plusieurs reprises, surtout en cas d'apparition à un stade évolué de la sclérose (40, 63, 35, 37). En revanche, inaugurant une sclérose en plaques, leur pronostic semble proche de celui des crises aiguës symptomatiques.

Outre les formes habituelles, c'est à dire convulsives, une douzaine de publications ont également rapporté l'existence d'**états de mal non convulsifs** (21, 22, 31, 37, 46, 52, 55, 58, 65, 67, 68).

Ceux-ci se distinguent en deux grandes catégories à savoir les états de mal partiels et les états de mal généralisés (69) .

Les états de mal non convulsifs généralisés sont caractérisés par l'installation brusque d'une obnubilation associée sur l'électroencéphalogramme à la présence d'une décharge continue de pointes-ondes diffuses souvent à prédominance bifrontale et de fréquence voisine de 3 Hz.

Plusieurs facteurs déclenchants ont été décrits, au premier rang desquels figure les perturbations métaboliques et l'interruption brutale d'un traitement par benzodiazépines.

Leur réponse au traitement est le plus souvent caractéristique (52).

Dans la sclérose en plaques, 3 cas succédant à des crises généralisées tonico-cloniques ont été décrits (21, 22, 67).

Les états de mal partiels eux, se caractérisent également par un état d'obnubilation mais dont l'installation est souvent moins brutale et le cours évolutif plus capricieux. Les troubles de la vigilance sont le plus souvent fluctuents et peuvent s'associer à des troubles du comportements ou du cours de la pensée, d'allure psychiatrique. Une dizaine de cas a été rapportée dans la littérature (31, 46, 52, 55, 65, 58, 68, 81).

L'efficacité des traitements est dans ce cas moins spectaculaire (52).

III.7. PHYSIOPATHOLOGIE

Des rares théories physiopathologiques ayant été émises pour tenter d'expliquer l'interférence des crises d'épilepsie et de la sclérose en plaques, celle de la **position anatomique de la plaque** est très tôt apparue, au cours du XXe siècle puis jusqu'à nos jours, comme la plus vraisemblable (3, 4).

En effet, en 1918 déjà, Patrick, devant la multiplicité des manifestations de la sclérose et la constatation non exceptionnelle d'une atteinte corticale dans cette affection, émit l'idée que la survenue d'une crise focalisée puisse être en rapport avec le processus démyélinisant soit directement, soit indirectement, c'est à dire par atteinte contiguë (3).

En 1925, Wilson surenchérit en statuant que l'apparition de symptômes épileptiques chez un patient souffrant d'une affection organique du système nerveux telle que la SEP, pouvaient légitimement être mis en rapport avec des modifications de la fonction corticale normale. Cet auteur postulait de plus, l'existence d'une altération corticale, de type encéphalitique, dans les crises jacksoniennes (4).

Dans les suites, cette idée d'une activité épileptogène focale en rapport avec une atteinte corticale liée à la sclérose en plaques fut reprise de multiples fois dans la littérature, sans qu'aucune preuve formelle n'ait pu être obtenue jusqu'aux années 60.

Drake et Macrae, les premiers en 1961, tentèrent d'établir une corrélation anatomo-clinique entre la répartition des lésions de sclérose et les manifestations épileptiques présentées dans une série de 3 patients. L'un de ceux-ci, qui souffrait de crises partielles complexes hémicorporelles droites, présentait au niveau du cortex moteur et de l'aire motrice supplémentaire gauches, un certain nombre de lésions de démyélinisation immédiatement adjacentes au cortex (15).

A ce niveau toutefois, le cortex maintenait une apparence normale et un aspect cyto-architectural conservé. Les auteurs relevaient tout au plus, une prolifération microgliale modérée dans les aires corticales, alors qu'en revanche, les plaques situées au sein de la substance blanche étaient très étendues.

Dans deux cas sur trois, une prédominance de la répartition des plaques au niveau périventriculaire et leur présence non rare au niveau des noyaux gris centraux fut soulignée.

C'est seulement avec la publication du travail d'Hughes et Brownell en 1962, que la théorie de la position anatomique de la plaque fut réellement assise (16).

Réalisant l'étude macroscopique post-mortem de 22 cerveaux de patients atteints de sclérose en plaques, 80 plaques soit 5% sur un total de 1594, furent mises en évidence au niveau du cortex, 65 soit 4% en position intermédiaire dans la substance grise et 265 soit 17% à la jonction cortex-substance blanche.

Ainsi, cette étude anatomopathologique apporta définitivement la preuve d'une atteinte corticale dans la sclérose en plaques ce qui fournit par la suite pour divers auteurs, un argument de poids en faveur de la théorie de la position anatomique de la plaque (17, 18, 19, 29, 31, 37, 45, 53).

Notons que la visualisation macroscopique des plaques corticales semblant avoir été assez difficile, une sous-estimation du nombre réel de lésions corticales est de plus possible.

Quelques années plus tard, en 1965, Boudin plaida également en faveur de cette théorie en rapportant deux observations anatomocliniques caractérisées par l'existence de plaques empiétant sur les structures grises mais plus particulièrement le cortex, en déterminant une raréfaction des fibres myéliniques intracorticales mais sans altération cellulaire.

D'un point de vue pratique, Boudin soulignait qu'une lésion anatomique fraîche de plaque puisse être dans l'avenir génératrice de crise et d'autre part qu'une crise comitiale puisse représenter la seule manifestation apparente d'une rechute clinique de la SEP traduisant peut être la formation d'une plaque jeune (30).

Progressivement, plusieurs études mentionnant l'anatomopathologie des plaques permirent une distinction entre les lésions récentes, dites plaques jeunes ou encore oedémateuses et les plaques anciennes, chroniques, encore qualifiées de cicatrices gliales (30, 40).

Ainsi furent pressentis, le rôle de l'œdème, de l'inflammation et de la réaction gliale dans l'apparition de crises épileptiques (31, 37, 40, 70, 71).

Au total, les études anatomopathologiques démontrèrent précocement la présence de plaques à proximité ou au sein même de la substance grise corticale, ce qui conduisit nombre d'auteurs à penser que ces lésions ou l'apparition d'un œdème surajouté, pouvaient être responsables de l'apparition de crises épileptiques chez les patients porteurs de SEP (25).

L'avènement de l'IRM supplantant progressivement l'anatomopathologie, renforça ces hypothèses.

En premier lieu plusieurs études (21, 72) montrèrent qu'il existait une plus grande fréquence de lésions étendues au cortex lorsqu'existait une épilepsie. Sur cette constatation, une relation de causalité entre ces lésions corticales et l'apparition d'une épilepsie dans la SEP fut postulée (25).

Par la suite, plusieurs publications établirent la présence de corrélations clinico-radiologiques entre des lésions corticales ou sous-corticales et la survenue de crises épileptiques (22).

De plus, l'existence d'une augmentation de la taille des nouvelles lésions pendant un période de 4 à 6 semaines, avant une diminution plus lente de volume, fut clairement démontrée (20).

L'introduction de cette donnée temporelle, associée à l'aspect IRM en séquence pondérée T2, fit suggérer que **l'œdème, l'inflammation et la réaction gliale** puissent être largement responsables de cette fluctuation (20, 21, 37, 40)

De ce fait, il apparaît très vraisemblable que l'œdème joue un rôle dans la production localisée des crises ce qui expliquerait le bon pronostic des crises liées aux poussées.

Bien entendu; les plaques elles mêmes, en position corticale ou sous-corticale pourraient également agir comme un foyer épileptogène, comme cela a été prouvé chez des patients ayant d'importantes lésions sous-corticales fixées, présentant une activité épileptique importante (18).

De plus, les plaques de la substance blanche juxta-corticale pourraient agir en déconnectant le cortex de ses afférences sous-corticales, ce qui a été décrit comme la **théorie de l'isolement cortical** (58).

Ainsi, grâce au développement de l'anatomopathologie puis de l'IRM, est apparue une véritable dichotomie sur le plan physiopathologique, entre les crises aiguës et les crises liées à une épilepsie chronique; les premières, qualifiées par certains de « provoquées », en relation avec des modifications temporaires, notamment l'œdème et les secondes en rapport avec des lésions anciennes, fixées (26).

Par ailleurs, l'importance de modifications biochimiques surajoutées dans le déterminisme des crises, au sein même des plaques de démyélinisation, fut peu à peu avancé par un certain nombre d'auteurs (31, 52, 73, 74, 75, 76).

En particulier, le **rôle de la pompe Na-K ATP ase** fut souligné à plusieurs reprises. Des modifications de l'activité de cette enzyme pourraient avoir un rôle dans la survenue des crises puisqu'en effet, contrôlant l'homéostasie électrolytique, l'incapacité des neurones à éliminer le potassium extracellulaire pourrait être responsable de la survenue de crises (74).

De plus, dans des microéchantillons de sections de plaques de SEP, Hirsch et Parks démontrèrent qu'il existait une réduction de l'activité Na/K ATPase dans les plaques actives alors que dans les plaques anciennes, elle était augmentée (73, 74).

Parmi les autres facteurs biochimiques impliqués, une **hypoxie transitoire**, similaire à celle observée à la phase aiguë des accidents vasculaires, pourrait être responsable, surtout pour les lésions récentes, d'atteintes cytotoxiques et métaboliques (21, 77).

Pour les lésions anciennes, chroniques, une étude en tomographie par émission monophotonique montra une diminution du débit sanguin régional dans la substance grise frontale des patients atteints de forme chronique progressive de SEP (78), tandis que par

émission de positrons, une étude démontra une normalisation du métabolisme régional du glucose dans les substances blanche et grise cérébrales après un traitement immunosuppresseur donné pour le traitement de la SEP (79).

D'autres modifications enfin, telles que l'**hyperthermie** (52, 76, 80), des **modifications électrolytiques** (52, 76, 80), une **hypoglycémie** (80), une **hypomagnésémie** (80), et une **hypocalcémie** (80), pourraient contribuer à l'apparition de crises chez les patients atteints de SEP.

Un auteur enfin avança sans argument solide, l'hypothèse d'un terrain génétique particulier pouvant favoriser la survenue de crises épileptiques (32).

III.8. ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

III.8.1.Introduction

L'électro-encéphalographie est un examen reflétant sur un moment limité le fonctionnement dynamique du cortex au travers de l'activité électrique produite, c'est à dire l'électro-genèse cérébrale.

Cette activité est soumise à des variations physiologiques ainsi qu'à des modifications pathologiques, elles mêmes variables en fonction du processus qui les sous-tend.

III.8.2.Caractéristiques liées à la SEP

Dans la sclérose en plaques, bien que des anomalies électro-encéphalographiques stables dans le temps soient possibles (31, 81), de nombreux articles ont souligné le **caractère** le plus souvent extrêmement **labile des perturbations**, illustrant ainsi la nature multifocale de l'épilepsie afférente à ce processus pathologique (15, 31, 40, 80).

Cette labilité est probablement la caractéristique la plus spécifique de l'épilepsie compliquant la sclérose en plaques.

Elle est d'ailleurs souvent corroborée cliniquement par l'existence de modifications parallèles de la sémiologie des crises (15, 40).

Si l'épilepsie liée à la sclérose en plaques peut être liée à une lésion focale de poussée (40), c'est à dire aiguë, un foyer épileptogène localisé peut également témoigner d'une lésion ancienne fixée dont il constitue l'expression séquentielle.

La meilleure preuve en est fournie par la présence dans la littérature d'un cas de guérison d'épilepsie temporale pharmaco-résistante après réalisation d'une cortectomie temporale antérieure d'une plaque de démyélinisation chronique (60).

Pour le reste, la nature des anomalies électro-encéphalographiques offre assez peu de particularités, ce qui se traduit au niveau de la littérature par des descriptions assez souvent limitées.

D'ailleurs, il fut remarqué très tôt qu'il n'existait pas de pattern électro-encéphalographiques spécifiques à la sclérose en plaques (82).

C'est donc à partir d'exemples de grande série de la littérature que nous avons choisi d'illustrer successivement les caractéristiques morphologiques ou topographiques des anomalies électro-encéphalo-graphiques rencontrées.

III.8.3.Localisation des anomalies

En ce qui concerne leur localisation, elles peuvent être généralisées, focalisées ou constituées d'une association de ces 2 types (25, 31, 40, 83).

Cendrowski par exemple sur un total de 38 EEG effectués chez 13 patients épileptiques, notait 21 enregistrements anormaux (31).

Parmi ceux-ci, 17 montraient une **activité focale** prédominante, theta ou delta, ou encore des ondes aiguës, associées ou non.

La localisation de ces anomalies focalisées touchaient la région temporale dans 9 cas, gauche préférentiellement, avec une atteinte bilatérale dans 3 cas. Dans 8 enregistrements, les lésions focalisées étaient notées dans d'autres régions corticales.

Enfin, une **activité paroxystique généralisée** sous la forme de décharges theta ou delta était relevée dans 4 cas. Toutefois, chez 3 d'entre eux, une activité focalisée surajoutée existait. Les activités theta ou aiguës étaient vues chez les patients avec des crises partielles mais aussi généralisées, suggérant que même dans ces cas, une origine partielle formée par une petite lésion corticale est vraisemblable.

Au total, la **nette prédominance d'anomalies focalisées** émerge de la littérature ce qui renforce de façon peu surprenante l'hypothèse d'une origine partielle, d'ailleurs habituellement reconnue, de l'épilepsie liée à la sclérose en plaques, quel que soit l'aspect clinique des crises.

III.8.4.Nature des anomalies

Leur nature est également diverse, plus ou moins évocatrice d'épilepsie et leur description très variable selon les publications.

A ce sujet, un article récent émanant de la Mayo clinic rapporta les résultats électro-encéphalographiques de la plus importante série de patients porteurs d'une sclérose en plaques associée à une épilepsie (25).

Sur un total de 119 enregistrements réalisés dans une population de 43 malades épileptiques, il existait :

- un **ralentissement diffus** ou localisé non spécifique de l'activité dans 19 cas, soit **44.2%**.
- une **décharge de pointes** uni ou bilatérale, fronto-temporale dans 9 cas, soit **20.9%**.
- des **pointes ondes aspécifiques** généralisées ou multifocales dans 6 cas, soit **14%**.
- les 11 cas restant, soit 25.6%, inscrivait des tracés normaux.

III.8.5.Remarques

Ainsi, la normalité des tracés en période intercritique est une éventualité possible et même fréquente, n'excluant en rien le diagnostic d'épilepsie (25, 26, 53, 83).

De surcroît, l'absence de décharge épileptiforme en période critique lors d'un enregistrement de surface n'exclue pas non plus une origine épileptique (54).

Notons que la proportion de tracés anormaux chez les patients atteints de sclérose en plaques compliquée d'épilepsie est variable selon le nombre et la durée des enregistrements pratiqués (31).

A l'inverse, la présence d'anomalies électriques, y compris suggestives ou caractéristiques n'est pas pathognomonique d'épilepsie.

Plusieurs articles ont d'ailleurs rapporté une proportion assez importante, voisine d'un tiers, de tracés électro-encéphalographiques anormaux, parmi des patients souffrant de sclérose en plaques non compliquée de crises épileptiques (15, 53, 83, 84).

La présence de véritables foyers électriques épileptogènes, mais sans traduction clinique concomitante a même été décrite. Drake et Macrae par exemple en 1961, en relevait 7 % parmi 184 enregistrements réalisés chez des patients atteints de SEP en phase stable ou lentement progressive, preuve qu'une lésion cliniquement silencieuse peut ne s'exprimer que par des modifications de l'électrogenèse cérébrale (15).

Au total, l'étude épileptologique des patients porteurs de sclérose en plaques associée à des crises épileptiques s'avère assez peu spécifique.

III.8.6.Cas particuliers des PLEDs

Même si la SEP ne s'associe pas à des aspects électroencéphalographiques spécifiques, une prise en compte particulière doit être cependant être réservée aux PLEDs (Periodic lateralized epileptiform discharges), qui consistent en des pointes ou des ondes aiguës périodiques ou pseudo-périodiques, habituellement entre 0.8 et 2 Hz, apparaissant généralement en association avec des lésions aiguës des structures cérébrales ou des anomalies métaboliques (58).

Ces anomalies reflètent un dysfonctionnement cortical focal et s'associent souvent à des crises épileptiques.

Leur physiopathologie et la nature des liens qu'elles entretiennent avec l'épilepsie demeurent discutées : pour certains, il s'agit d'un lien de corrélation tandis que pour d'autres, au contraire, les PLEDs correspondent à l'étape terminale du status épileptique et constituent une étape de transition entre la situation critique et la situation intercritique (52).

Tous les types de crises, partielles simple ou complexe, à type d'épilepsie partielle continue ou secondairement généralisées peuvent être observés mais les PLEDs seraient plus volontiers associées à la survenue d'états de mal partiels, tout particulièrement sous une forme non convulsive (52, 63, 80).

Indépendamment de l'étiologie, leur présence constitue un argument prédictif de haut risque de survenue de crises d'épilepsies (52).

La cause la plus commune est l'infarctus cérébral, mais d'autres étiologies telles que les infections, notamment herpétique, les tumeurs, les hémorragies cérébrales intra ou extra-crânienne, les traumatismes et l'hypoxie ne sont pas rares (75).

En revanche, elles sont moins souvent associée à une maladie telle que la SEP, qui affecte de façon prédominante la substance blanche.

Seuls 5 cas, tous en rapport avec la survenue d'une poussée, certaines confirmées par IRM, semblent avoir été rapportés dans la littérature (58, 65, 68, 75, 85).

Deux d'entre eux, s'associaient cliniquement à des états de mal partiel simple ou complexe, non convulsifs (Non convulsive status epilepticus des anglo-saxons), à type d'aphasie.

Confirmant leur lien avec un dysfonctionnement aigu, les PLEDs disparaissent en général après quelques jours ou semaines (80).

Un auteur a même rapporté la récurrence de PLEDs, de topographie différente au cours de deux poussées aiguës survenues à plusieurs années d'intervalle (75).

III.9. IMAGERIE

III.9.1.Introduction

L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique au début des années 1980 révolutionna tant la compréhension que la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques.

Jusqu'à son arrivée, cette maladie avait été évaluée par de nombreuses méthodes, incluant notamment l'électroencéphalographie, les études de potentiels évoqués et l'analyse de LCR à la recherche de bandes oligoclonales.

III.9.2.Rappels

D'un point de vue physique, l'imagerie par résonance magnétique repose, de façon synthétique, sur l'étude de la relaxation du moment magnétique des protons dihydrogènes des structures organiques soumis à l'action d'un champ magnétique.

Très tôt, ce moyen d'investigation s'avéra comme la technique la plus sensible de mise en évidence d'affection de la substance blanche, et par la même d'évaluation de la SEP (83, 86, 87), permettant en outre par rapport à la tomодensitométrie, une meilleure visualisation des lésions de la fosse postérieure puisque ne souffrant pas d'artéfacts liés à l'os.

Les lésions de sclérose en plaques, quoiqu'aspécifiques, consistent le plus souvent en des anomalies arrondies visibles sous la forme d'hyposignaux en séquence pondérée T1 mais surtout d'hypersignaux lors des séquence pondérées T2 et Flair, anomalies le plus souvent supratentorielles et périventriculaires.

Toutefois, leur présence en position juxta-corticale est non seulement possible mais de surcroît un bon argument en faveur du diagnostic de SEP. Cette situation qui nous intéresse particulièrement constitue en effet l'un des critères de diagnostic radiologique défini par Barkhof, critères actuellement reconnus comme les plus sensibles pour le diagnostic sclérose en plaques (cf annexe 1).

Plusieurs études prospectives basées sur l'observation des images IRM démontrèrent formellement par ailleurs, le caractère dynamique, toujours présumé jusqu'alors, de cette pathologie (88, 89, 90, 91, 92) : la moitié des lésions changent de taille lors du suivi.

En séquence pondérée T2 ou Flair, certaines diminuent de taille, d'autre augmentent de volume et confluent parfois avec des lésions adjacentes (90).

Enfin, après injection de Gadolinium en séquence pondérée T1, certaines développent une prise de contraste.

Il fut également démontré que dans les formes rémittentes avec poussées et dans les formes secondairement progressives, l'activité de la maladie en IRM apparaissait 5 à 10 fois plus importante que celle observée cliniquement (91, 92, 93).

Plus précisément, plusieurs auteurs (20, 21) démontrèrent que la taille des lésions augmentaient de taille pendant 4 à 6 semaines avant de diminuer plus lentement, cette donnée temporelle suggérant, associée à l'aspect de l'IRM en T2, que l'œdème puisse être largement responsable de ces fluctuations.

De plus, une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, importante dans la pathogénèse de la SEP, a été démontrée grâce à l'existence de prises de contraste après injection intraveineuse d'un produit paramagnétique, le Gadolinium (94), cette anomalie s'avérant plus fréquente chez des sujets jeunes ayant une durée d'évolution plus courte de leur maladie et des poussées cliniques plus fréquentes (90). Enfin, il fut prouvé que ces prises de contraste prédominaient dans les régions non périventriculaires (89, 90) alors que les lésions chroniques, stables, inactives étaient plus fréquentes au niveau périventriculaire.

III.9.3. Intérêts dans l'étude des crises épileptiques liées à la SEP

Confirmant les données de l'anatomopathologie fournies par des études comme celles de Brownell et Lumsden, qu'elle supplanta progressivement, l'IRM permit d'associer des crises et des lésions de sclérose en plaques en position sous-corticale, à la jonction du cortex et de la substance blanche (19, 21, 72, 89, 90), mais également au sein même du cortex (95).

Il fut de plus prouvé que la charge lésionnelle cortico-sous-corticale, c'est à dire l'estimation du volume global représenté par l'ensemble des lésions à ce niveau, était significativement plus élevée chez les patients avec épilepsie, suggérant ainsi une progression du risque

d'épilepsie avec le nombre de lésions cortico-sous-corticales (72).

Ainsi fut progressivement démontrée, la responsabilité potentielle de plaques encéphaliques situées à proximité de la substance grise dans la genèse de crises épileptiques (21).

Toutefois, en ce qui concerne la mise en évidence de lésions corticales, celle-ci s'avéra plus difficile en raison de plusieurs difficultés techniques.

En effet, l'IRM conventionnelle, en séquence pondérée T2 met plus difficilement en évidence les lésions corticales que dans la substance blanche, ceci en raison d'un temps de relaxation plus long des lésions de la substance grise, ce qui a pour conséquences un faible contraste entre les lésions corticales et la substance grise, comparé à celui existant entre les lésions profondes et la substance blanche.

L'utilisation du gadolinium permet, pour les lésions récentes, de s'affranchir de cette difficulté en augmentant nettement, de l'ordre de 140%, le nombre de lésions visualisées à ce niveau (20, 95, 96, 97). A ce sujet, l'exemple le plus significatif fût fourni par l'étude de Kidd, qui sur une série de 25 patients porteurs d'une SEP définie, réalisa une étude IRM in vivo et mit en évidence un total de 258 lésions prenant le contraste : 41 au niveau cortical dont seules 29 soit 70% seulement étaient visibles en séquence pondérée T2 ; 27 lésions en position adjacente par rapport au cortex dont 24 soit 89% étaient retrouvées en séquence pondérée T2 et enfin 190 lésions présentes dans la substance blanche dont 98% soit 187 étaient retrouvées sur les coupes en séquence T2 (95).

Ainsi, les résultats de cette étude confirmèrent les résultats déjà notés lors d'études précédentes: l'usage de Gadolinium augmente nettement le nombre de lésions corticales visualisées (96, 97), tandis que la séquence pondérée T2 n'est pas suffisante pour bien mettre en évidence ce type de lésions.

Par ailleurs, un effet de volume partiel lié à la présence du liquide cérébro-spinal tout autour du cortex, joue également un rôle dans ces difficultés de mise en évidence des lésions en séquence pondérée T2.

L'apparition de la séquence FLAIR, où le signal du liquide cérébro-spinal devient nul alors que substances blanche et grise normales prennent la même intensité, renforça encore les capacités de l'IRM, en améliorant le contraste entre plaque et tissu cérébral cortical normal (98).

Pour ce qui est de la physiopathologie des crises liées à la sclérose en plaques, comme nous l'avons vu précédemment, l'IRM permet, grâce à certaines publications, de supputer la distinction entre des crises « aiguës » dites provoquées, liées à la formation de nouvelles plaques cortico-sous-corticales dans lesquelles l'œdème jouerait un rôle important et des crises « chroniques », en rapport avec des plaques corticales fixées de grande taille, siège de modifications structurelles importantes qui interviendraient plus comme un véritable foyer épileptogène, expliquant ainsi leur tendance à la récurrence, à la différence des crises aiguës dont le pronostic serait meilleur, puisque liées à des perturbations temporaires (21, 22, 26).

Toutefois, pour prouver cette hypothèse chez les patients suspects d'être atteints d'une épilepsie chronique, il serait en théorie nécessaire de pratiquer une IRM après chaque crise, afin de vérifier l'absence de modification radiologique susceptible d'expliquer, l'apparition de crises (26).

Cette distinction entre le caractère épileptogène des lésions récentes et des lésions anciennes, se retrouve d'ailleurs au niveau de la pathologie vasculaire cérébrale, où les crises surviennent surtout en phase aiguë, en rapport avec la survenue d'une hypoxie, d'altérations cytotoxiques ou encore métaboliques transitoires, alors que les crises chroniques apparaîtraient elles, lors de la présence de dommages de la structure cérébrale. (77).

Quoi qu'il en soit, une corrélation clinico-radiologique, c'est à dire l'établissement d'un lien entre un type de crise et la topographie d'une lésion visualisée en imagerie par résonance magnétique put être observée dans le courant des années 90 pour des crises aiguës (21, 46) puis pour des états de mal ou des cas d'épilepsie partielle continue (55, 75) avant enfin un cas d'épilepsie chronique à la fin de cette décennie (60).

III.9.4.Remarques

Toutefois, malgré les apports majeurs qu'a pu apporter l'IRM dans la compréhension de l'épilepsie compliquant l'évolution d'une sclérose en plaques, les capacités de cet examen ne doivent pas être surestimées.

Il est en particulier nécessaire d'avoir à l'esprit que des prises de contraste localisées, transitoires, ont été décrites après la survenue d'un état de mal épileptique (99, 100) voire la simple répétition de crises épileptiques (101), le mécanisme le plus vraisemblable avancé pour expliquer ce phénomène étant un œdème suite à une rupture de la barrière hémato-encéphalique. Ce phénomène ne semble cependant, jamais avoir été rapporté jusqu'à présent après une crise unique isolée (102).

Les études anatomo-pathologiques réalisées dans de tels cas (101), n'ayant retrouvé que du tissu normal ou une gliose focale modérée, renforcent effectivement cette hypothèse, de même que les données d'autres techniques radiologiques telles que la tomographie en SPECT ou PET, qui ont bien démontré l'hyperperfusion et l'augmentation du métabolisme des foyers épileptiques en période critique, perturbations qui pourraient conduire à cette rupture de la barrière hémato-encéphalique

Il importe donc de distinguer ce phénomène d'une lésion sous-jacente (102), notamment inflammatoire comme celle de la SEP.

Par ailleurs, les capacités de résolution de l'IRM, y compris lors d'examens réalisés en période post-mortem (95), apparaissent toujours plus faibles que celle de l'anatomopathologie, le nombre de lésions en IRM étant considérablement moins important que celui observé microscopiquement, certaines lésions confluentes radiologiquement pouvant par ailleurs apparaître distinctes lors de l'étude pathologique.

Ces réserves pourraient peut être expliquer le fait qu'une corrélation clinico-radiologique ne soit pas établie pour l'ensemble des cas dans les séries où cet aspect a été étudié (21, 26).

III.10. CONSIDERATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

III.10.1. Introduction

La théorie de la **position anatomique de la plaque** demeure de loin, comme nous l'avons vu précédemment, l'hypothèse physiopathologique la plus probable pour expliquer la survenue de crises épileptiques dans la sclérose en plaques.

Les fondements de celle-ci ont successivement reposé sur des constatations anatomo-pathologiques puis le développement des techniques d'imagerie, principalement l'imagerie par résonance magnétique.

III.10.2. Macroscopie

Macroscopiquement tout d'abord, la présence d'une atteinte corticale dans la sclérose en plaques fut définitivement démontrée grâce au travail de Brownell et Hughes qui, étudiant 22 cerveaux de patients atteints de SEP trouva un total de 1594 plaques dont 26% en position cortico-sous-corticale (5% au sein même cortex, 4% en position intermédiaire dans la substance grise et 17% à la jonction cortex-substance blanche) (16).

Le nombre de plaques variait entre 3 et 225 par cerveau. Les localisations anatomiques préférentielles intracérébrales étaient en premier lieu la région périventriculaire (40%), puis le lobe frontal (22%) et enfin le lobe pariétal (15%).

Toutefois, si seule la taille et non pas le nombre des lésions étaient pris en compte, il n'existait pas de différence de répartition entre les différents lobes du cerveau.

Cette étude montra que toutes les régions du cerveau étaient susceptibles d'être touchées par la formation de plaques, avec un degré de vulnérabilité différent et qu'outre la région périventriculaire, la jonction entre le cortex et la substance blanche était assez fréquemment le siège de lésions.

Supposant qu'un mécanisme vasculaire indirect puisse sous-tendre la formation des plaques, Brownell remarquait le caractère relativement avasculaire des régions périventriculaires et à un moindre niveau de la jonction entre la substance blanche et le cortex.

De façon complémentaire à ces travaux, Lumsden, montra en 1970, à partir d'une série de 60 cas, qu'une atteinte corticale existait dans 93% des cas, avec un **degré d'atteinte variable** allant de quelques lésions seulement à 465 plaques corticales (17).

III.10.3. Microscopie

En ce qui concerne la connaissance microscopique des plaques imputées dans la survenue de manifestations épileptiques, les données de la littérature sont plutôt rares.

A partir des années 60, lors d'études anatomo-pathologiques, d'assez nombreuses publications confirmèrent la présence de plaques suspectes d'épileptogénicité, en position corticale ou immédiatement adjacente au cortex (15, 28, 30, 31, 40, 60, 81, 103).

Les premiers auteurs (15, 30) ayant fourni de telles données chez des patients souffrant d'épilepsie présumée secondaire à la sclérose en plaques, décrivirent dans ces aires, le maintien d'une apparence et une épaisseur corticales normales, avec même en utilisant la plus grande résolution, un **respect de la cytoarchitecture** du cortex situé à proximité immédiate des aires de démyélinisation, les seules anomalies mentionnées étant la présence d'une prolifération microgliale modérée (15) ou une **raréfaction des fibres myéliniques** intracorticales mais sans altération cellulaire à ce niveau (30).

Par la suite, d'autres publications mentionnèrent cependant, la présence possible d'une perte cellulaire au niveau cortical (31, 60).

La plus intéressante d'entre elles fut celle de Smith en 1998 qui, rapportant l'anatomopathologie d'une cortectomie temporale antérieure gauche effectuée chez une patiente souffrant depuis 13 ans d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante, montra la présence d'une perte cellulaire modérée ainsi qu'une diminution du nombre d'oligodendrocytes et de la quantité de myéline à ce niveau. Soulignons dans ce cas, la disparition tant clinique, qu'électrique des manifestations épileptiques après résection chirurgicale de la zone présumée épileptogène, dont les résultats anatomo-pathologiques étaient en faveur d'une lésion chronique (60).

Notons que la présence de **lésions d'âge variable** fut déjà soulignée près de 20 ans plus tôt par Boudouresques en 1980, qui relevait d'une part des lésions anciennes, faisant l'objet d'une **gliose fibrillaire intense** et des lésions au contraire récentes, siège d'un **œdème** (81).

Parmi, les travaux les plus originaux concernant l'anatomopathologie des plaques des patients souffrant de crises épileptiques citons enfin celui de Kidd en 1999 qui, se basant sur le travail de Duvernoy concernant les connaissances de l'architecture veineuse corticale, démontra clairement la survenue préférentielle des lésions de sclérose en plaques au sein du territoire des veines principales V5 (95, 104).

En effet, sur un total de 478 lésions cortico-sous-corticales, les plus fréquentes (57,6%), correspondaient à de grandes lésions étendues, occupant la majorité du cortex et débordant sur l'aire sous corticale, en rapport avec une atteinte du territoire des veines principales.

A un moindre niveau, d'autres lésions de petite taille, intracorticales, en rapport avec une atteinte des petites branches des veines V1 et V2, étaient également relevées.

III.11. CIRCONSTANCES PARTICULIERES D'APPARITION DES CRISES

III.11.1. Usage des interférons

a. Généralités

L'existence des interférons a été postulée en 1943 mais ce n'est qu'en 1957, qu'une description put en être donnée (105).

Ce sont des protéines de petite taille produites par les cellules nucléées en réponse aux infections virales ou à d'autres stimuli appropriés, dont on pense qu'elles agissent principalement sur certaines cellules de leur entourage immédiat (106).

Ils constituent une famille de protéines naturellement présentes dans l'organisme, couramment divisée en 3 types :

- les interférons alpha (ou interféron leucocytaire), composés de 22 sous-types, produits par les lymphocytes B, les lymphocytes null et les macrophages.
- les interférons beta (ou interféron fibroblastique) dérivant des cellules épithéliales, des fibroblastes et des macrophages.
- les interférons gamma (ou interféron immun) produits par les lymphocytes T et les macrophages.

On les sépare en 2 grands groupes : le type 1 qui comprend les interférons Alpha et Beta et le groupe 2 qui correspond à l'interféron Gamma.

Tous exercent des actions antivirales, antiprolifératives et immunorégulatrices (105).

Depuis leur découverte, ils furent progressivement utilisés dans le traitement d'un nombre de plus en plus grand de pathologies et notamment depuis une dizaine d'années dans la sclérose en plaques, ce qui modifia profondément l'approche de cette maladie.

Notons que les interférons alpha et bêta utilisent le même récepteur, ont des effets comparables et un grand degré de ressemblance. L'activité de l'IFN beta, similaire à celle de l'IFN alpha, a notamment été évaluée dans le traitement du myélome multiple, la leucémie lymphoïde chronique et la leucémie à cellules T.

Toutefois, soulignons de façon générale, que la majorité des essais a été réalisée avec l'interféron alpha, alors que les données apparaissent en revanche beaucoup plus limitées pour le type bêta, c'est à dire celui nous intéressant plus spécifiquement dans la sclérose en plaques puisque seul utilisé dans cette affection (105).

Initialement reconnus en raison de leur propriétés antivirales, ils furent appliqués à la sclérose en plaques dans l'hypothèse d'une présumée manifestation infectieuse (106).

En raison de la mise en évidence d'une diminution de la concentration d'interféron Gamma dans le LCR des patients atteints de SEP, une étude pilote fut réalisée afin de vérifier la sécurité et l'innocuité de ce traitement.

Cet essai fut prématurément interrompu en raison d'une augmentation inattendue du taux de poussée (106).

L'observation de cet effet, inverse à celui escompté, attira alors l'attention sur les effets des interférons du groupe 1, de type alpha et beta, molécules pourvues d'effets immunomodulateurs opposés à ceux de l'interféron Gamma.

Ainsi, une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contre placebo, démontra que les patients recevant un traitement par interféron alpha naturel d'origine fibroblastique, administré par voie intrathécale, avaient significativement moins de poussées que ceux recevant le placebo dans les formes rémittentes avec poussées (107).

Par la suite, eu égard au caractère limitant d'obtention de l'interféron naturel et la lourdeur de la voie d'administration, d'autres chercheurs comparèrent l'efficacité des interférons recombinants (c'est-à-dire obtenus grâce à une technologie d'ADN à partir de cultures tissulaires) administrés par voie systémiques dans ces formes de SEP et démontrèrent également leur capacité à moduler l'histoire naturelle de cette affection, ce qui conduisit évidemment à l'abandon de l'administration intrathécale (106).

Depuis une dizaine d'années, différents programmes de recherche ont conduit à l'arrivée sur le marché de 3 spécialités pharmaceutiques : deux interférons de type Beta-1-a, l'un administré hebdomadairement par voie intramusculaire, l'autre 3 fois par semaine par voie sous-cutanée et un de type beta-1-b hautement purifié et administré tous les 48 heures par voie sous-cutanée (105, 106).

L'indication des 3 préparations est réservée aux formes rémittentes avec poussée, sauf pour l'interféron beta-1b qui peut également être prescrit dans les formes secondairement progressives.

b. Effets secondaires

Pour ce qui est des effets secondaires des interférons, le recul lié à l'utilisation des interférons bêta étant nettement moins important qu'avec les alpha, la plupart des connaissances actuelles à leurs sujets ne sont basées que sur une extrapolation reposant sur une proximité structurelle entre les deux types.

De façon générale, l'administration systémique d'interféron s'accompagne en phase aiguë, d'un certain nombre d'effets indésirables potentiels.

En premier lieu, figurent les symptômes pseudo-grippaux qui dépendent de la dose, de la voie d'administration, de l'origine cellulaire de la préparation (106, 108, 109, 110) et comprennent fièvre, courbatures, tachycardie, hypo ou hypertension, sensation de malaise, troubles gastro-intestinaux, labilité émotionnelle, myalgies et céphalées, symptômes qui s'associent de façon aspécifique avec une asthénie (105, 106, 107, 108, 111).

Ces effets apparaissent en général dès la première heure ou dans la journée suivant le début du traitement, sont faciles à prendre en charge et limitent rarement le traitement (105). De plus, ils tendent en général à disparaître après quelques mois d'utilisation, permettant la poursuite du traitement même pendant des périodes prolongées (108). Seuls quelques patients les voient perdurer (106).

Outre ces signes cliniques, figure de façon spécifique pour les interférons beta, de type 1a comme 1b, une possible réaction localisée au point d'injection (107, 109), dont la fréquence initialement élevée, est presque exclusivement observée chez les patients recevant leur traitement par voie sous-cutanée. Des réactions de nécrose au site d'injection apparaissent dans environ 5 % des cas de ce groupe.

La prise en charge de ces effets secondaires nécessitent des mesures pratiques simples telles qu'une ascension progressive des doses, une injection au moment du coucher et l'administration parallèle de paracétamol ou d'ibuprofène.

Les effets subaigus et chroniques se développent eux après plusieurs jours de traitement, habituellement dans les 2 à 4 premières semaines.

Le plus typique d'entre eux est la neurotoxicité, qui est dose-dépendante et inclue asthénie, anorexie, perte de poids, troubles phasiques, perte de goût et d'odorat, ralentissement, confusion, somnolence, mais aussi troubles comportementaux ou cognitifs.

c. Neurotoxicité

Elle apparaît approximativement chez un tiers des patients (112, 113).

Sur le plan psychiatrique, des troubles cognitifs et comportementaux incluant une désorientation temporo-spatiale, des déficits attentionnels, des troubles dépressifs, maniaques voire même paranoïaques ainsi que des réactions psychotiques associées à des hallucinations visuelles et auditives ont été rapportées (108).

Ces complications neuro-psychiatriques qui peuvent aboutir à une importante dégradation de l'état général seraient la cause la plus fréquente de réduction de posologie ou d'interruption du traitement par interféron et apparaissent de ce fait comme le principal facteur limitant (112, 114, 115).

Une somnolence marquée, un état léthargique et très rarement un coma ont même parfois été décrits avec des doses importantes (108, 112, 114, 116).

D'autres effets secondaires peu fréquents au niveau du système nerveux central, tels que des vertiges, des crampes et des paralysies oculomotrices ont été décrites. Enfin, des paresthésies des extrémités et des neuropathies périphériques ont également été rapportées.(105).

Sur le plan électroencéphalographique, des modifications lors de l'utilisation d'interféron ont été initialement décrites chez des patients recevant de fortes doses d'interféron (108) mais il est apparu par la suite que des effets similaires étaient présents dans un pourcentage non négligeable de patients recevant des doses conventionnelles (114). Ces anomalies EEG sont suggestives d'une encéphalopathie et sont identiques à celles décrites par Obrecht dans des états confusionnels (108, 117).

d. Interférons et crises épileptiques

La survenue de crises épileptiques, bien que plus rare est une autre complication potentielle de l'utilisation des interférons qui nous intéresse tout particulièrement (105, 107, 108, 111, 118, 119).

Bien que leur apparition ait été décrite initialement avec l'emploi de fortes doses d'interféron alpha (115), d'autres études démontrèrent par la suite qu'elles pouvaient également émailler des traitements administrés à faible posologie (118, 121, 122).

La plupart des crises étaient de type généralisées tonico-cloniques et les EEG réalisés au décours étaient normaux (118, 121).

Toutefois, répétons encore que la plupart de ces articles de la littérature ont étudié la neurotoxicité de l'interféron alpha, type principalement utilisé dans le traitement d'hépatites chroniques, ce qui a fait considérer pour certains, alors que cela n'a jamais été prouvé, les interférons Beta et Gamma, comme moins neurotoxiques (112).

Liberati en 1990 par exemple, considérait l'IFN beta comme très faiblement neurotoxique dans une étude prospective de 22 patients alors que Jacobs en 1996 constatait la survenue de crises épileptiques chez 4 patients sur 158 traités par interféron beta-1-a contre aucun dans le groupe placebo (110).

Notons que 3 de ces 4 patients n'avaient aucun antécédent d'épilepsie et qu'il n'était pas possible de savoir si ces crises étaient liées à la SEP seule, à l'IFN seul ou à la combinaison des 2 .

Quoiqu'il en soit, la survenue de crises épileptiques est actuellement reconnue comme un effet secondaire possible des interférons y compris de type beta, et la présence d'antécédents épileptiques est habituellement considérée comme une contre-indication à leur mise en route (109, 123).

Malgré cela, l'apparition de manifestations épileptiques au cours de leur utilisation ne semble pas en général un motif imposant de façon rédhibitoire leur arrêt.

L' introduction d'un traitement antiépileptique ou une réduction de posologie permettent parfois leur poursuite (107, 118).

En cas d'arrêt par ailleurs, aucune séquelle à long terme ne semble jamais avoir été observée.

Les mécanismes de cette neurotoxicité sont imparfaitement connus (105, 106, 111) et ne concernent que le type alpha.

Tout d'abord, notons que les différentes préparations d'interféron, y compris hautement purifiées, sont associées à une neurotoxicité ce qui rend l'imputabilité des constituants ou excipients très improbable (105) .

La principale étude fondamentale ayant traitée de ce sujet est celle de Calvet en 1979.

Etudiant la toxicité des interférons in vitro, il démontra qu'ils agissaient sur les cellules nerveuses en diminuant le temps de latence et en abaissant le seuil épileptogène après stimulation ainsi qu'en augmentant l'excitabilité et le nombre de réponses après stimulations répétées, en agissant principalement au travers des récepteurs opioïdes (124).

L'hypothèse d'une action d'abaissement du seuil épileptogène est renforcée selon certains auteurs par le fait qu'en pédiatrie, la plupart des crises observées sous interféron surviennent en contexte fébrile et concerne des enfants le plus souvent en dessous de 5 ans alors qu'il est généralement accepté que ces crises fébriles peuvent être un marqueur fondamental d'un seuil épileptogène bas, dont l'expression serait dépendante de facteur à la fois génétiques et pathologiques .

Proche de cette idée, certains auteurs pensent que la survenue de crises épileptiques surviendrait en général chez des individus prédisposés (124, 125).

Au niveau du système nerveux central, la toxicité des interférons serait directe pour certains (111, 126), notamment pour le type alpha au niveau des structures sous-corticales frontales (126), alors que d'autres penchent plus en faveur d'une toxicité indirecte, via le transport des cellules gliales endothéliales, ce qui aboutirait à la libération de nombreux neuro-médiateurs ou à des modifications de la sécrétion d'hormones neuroendocrines, induisant une augmentation du taux de cortisol, ou d'autres cytokines (Interleukine-1, Interleukine-2, Tumor Necrosis Factor, radicaux libres, endorphine-like) (105, 106, 111, 126, 127, 128).

Pour l'interféron alpha, le passage au travers de la barrière hémato-encéphalique vers le système nerveux central semble très faible et lié à l'usage de fortes doses, la concentration au

niveau du liquide céphalo-rachidien étant de l'ordre de 0,1% par rapport au niveau plasmatique, ce qui a fait supposer à certains que ce passage soit trans-endothélial (112).

Reflet indirect de cette toxicité, les EEG réalisés chez les adultes recevant de l'IFN montrent une augmentation généralisée des rythmes lents ce qui suggère que les IFN puissent avoir un effet déprimeur sur le système nerveux central (106, 129).

Enfin pour tenter d'expliquer la survenue de crises épileptiques lors de l'usage d'interférons, une autre hypothèse reposant sur la survenue d'hémorragie cérébrales fut avancée (121), après que de minimes hémorragies rétinienne aient été remarquées par un auteur, chez un patient ayant présenté des crises épileptiques sous interféron (130).

Ceci semble tout de même moins probable, aucun saignement intracérébral n'ayant jamais été visualisé sur l'IRM de patients ayant présenté des crises sous IFN.

III.11.2. Usage de la 3-4 aminidopyridine

a. Généralités

L'acide Beta-4-chlorophénylaminobutyrique ou baclofène est un dérivé de l'acide gamma-amino-butyrique, qui au début des années 80 s'imposa progressivement comme un traitement de choix dans le traitement de la spasticité (131, 132).

Dans la sclérose en plaques, ce bloqueur de canal potassique, lorsqu'il est administré en une ou plusieurs prises quotidiennes au-delà de plusieurs jours, améliore les signes cliniques et symptômes, de façon significative dans environ 30% des cas (133).

Ces effets favorables seraient dus à la restauration d'une conduction nerveuse dans les fibres démyélinisées par prolongation de la phase de repolarisation des potentiels d'action (133).

Aux doses thérapeutiques usuelles, ce sont ses effets spinaux qui prédominent.

b. Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents sont la sédation, les nausées, les vomissements, les vertiges et la dépression.

Confusion, ralentissement et stupeur ont également été rapportés, moins rarement chez des patients souffrant préalablement d'affections cérébrales (131).

Plusieurs auteurs rapportèrent même la survenue d'encéphalopathies aiguës induites par ce traitement.

Initialement présumées de type métabolique devant la présence d'anomalies électro-encéphalo-graphiques particulières à type de pointes-ondes ou d'ondes lentes aiguës, généralisées, périodiques à l'aspect triphasiques (131, 132), d'autres les considérèrent rétrospectivement par la suite comme plus vraisemblablement liées à un état de mal convulsif généralisé, devant l'obtention d'une disparition rapide d'un tableau équivalent après administration d'antiépileptiques (134).

c. 3-4 aminopyridine et crises épileptiques

La survenue de crises épileptiques généralisées fut également rapportée lors d'intoxication aiguë (135) de même que des crises partielles motrices ou généralisées furent décrites lors son utilisation par voie intrathécale (136).

Enfin, des crises partielles complexes et généralisées furent également rapportées lors de l'arrêt de cette molécule (137).

Dans une étude réalisée en 1994 et portant sur 23 cas, Polman observa la survenue de complications graves dans 3 cas, dont 2 correspondaient à la survenue de crises épileptiques, ce qui lui faisait émettre certaines réserves concernant l'efficacité et l'innocuité de cette thérapeutique à long terme (133).

En ce qui concerne la physiopathologie des crises induites par le baclofène, pourvu de fonctions agonistes des récepteurs gabaergiques situés sur la région présynaptique, il entraînerait l'inhibition de phénomènes inhibiteurs, ce qui pourrait engendrer une excitation neuronale (138).

III.11.3.Thrombophlébite cérébrale

a.Généralités

Affection classiquement associée à la survenue de manifestations épileptiques et pouvant compliquer l'évolution de la sclérose en plaques, elle nécessite de ce fait une considération particulière (139, 140, 141).

Cette pathologie, de survenue rare, dont l'incidence est estimée à 4 nouveaux cas par an et par million de femmes en période de préménopause, reconnaît un grand nombre d'étiologies et de facteurs de risque, tels que la période du post-partum, la prise d'une contraception orale ou la présence d'une affection maligne (142).

Malgré cela, la proportion de cas de thrombose veineuse cérébrale d'étiologie indéterminée reste élevée, de l'ordre de 20 à 35% dans une publication récente effectuée à partir d'une série importante (143).

Habituellement, cette pathologie se révèle par la survenue de crises épileptiques dans un contexte d'hypertension intracrânienne.

b. association avec la SEP

L'association entre sclérose en plaques, affection touchant également plus fréquemment les femmes en période préménopausique, et thrombophlébite, a exceptionnellement été rapportée. Dans de tels cas, le rôle d'un décubitus prolongé lié à l'handicap, d'une contraception orale, d'une corticothérapie à hautes doses ou de la réalisation préalable d'une rachisynthèse ont été avancés (113, 145).

La responsabilité, lors d'une phase active de la pathologie, d'une séquence comprenant ponction lombaire puis corticothérapie à hautes doses a été très récemment soulignée.

Une possibilité d'association fortuite a également été suggérée dans certains cas (146).

Même si les mécanismes physiopathologiques liant les deux pathologies demeurent controversés, il a été suggéré que des désordres du système immunitaire étaient en cause (147).

Plusieurs caractéristiques particulières sont habituellement reconnues avec tout d'abord une étroite relation entre les plaques de sclérose et les vaisseaux sanguins du parenchyme cérébral, où l'on note une infiltration inflammatoire, lymphocytaire autour des veines de petit et moyen calibre.

Ce processus inflammatoire n'est d'ailleurs pas restreint uniquement aux plaques de démyélinisation mais peut toucher également les substances grise et blanche ainsi que les méninges apparemment sains.

Divers mécanismes immunologiques conduisent à cette inflammation des parois vasculaires et à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (148). L'accumulation périvasculaire de leucocytes s'associe elle, à une augmentation du dépôt de protéines plasmatiques (147).

Dans de rares cas, d'autres modifications aiguës des parois vasculaires peuvent être observées et consistent en une agrégation intraluminaire de plaquettes avec tendance à la thrombose, anomalies qui peuvent conduire à l'occlusion complète de veines ou veinules.

Dans quelques cas, une réaction inflammatoire sévère a été observée, mais la composante vascularitique concernait les petits vaisseaux et épargnait les sinus veineux (149).

Au total, diverses modifications susceptibles d'être engendrées au niveau des parois veineuses semblent favoriser la survenue d'épisodes de thrombose veineuse au niveau cérébral.

Ainsi, la survenue de crises épileptiques symptomatiques d'une thrombophlébite au cours de l'évolution d'une sclérose en plaques est une éventualité à ne pas méconnaître, tout en sachant que le pronostic est en général favorable, ne nécessitant que l'instauration transitoire d'un traitement antiépileptique.

III.12. PROFIL EVOLUTIF DES CRISES EPILEPTIQUES LIEES A LA SCLEROSE EN PLAQUES ET PRONOSTIC

III.12.1 Généralités

En ce qui concerne le terrain de survenue, les données de la littérature apparaissent hétérogènes.

Certains auteurs considèrent l'épilepsie comme une manifestation plus fréquemment rencontrée initialement dans la sclérose en plaques ou lors des premières années d'évolution (14, 18, 19, 26, 31, 40).

D'autres la jugent comme une complication plutôt réservée aux formes évolutives, c'est-à-dire rémittentes avec fréquence élevée de poussées, ou progressives (18, 22, 41) ou encore liée aux stades sévères, c'est à dire à l'handicap fonctionnel important (33).

Cette impression se trouve renforcée par les résultats de l'étude d'Olafson en 1999, qui notait une prévalence de patients épileptiques de 1,1% à 5 ans, 1,8 % à 10 ans et 3,1% à 15 ans d'évolution (23).

Dans une récente étude suédoise, l'apparition d'une épilepsie était plus fréquemment notée chez les patients atteints de forme secondairement progressive que chez ceux souffrant de forme rémittente.

Ceci était de plus illustré de façon originale par une estimation, à partir de courbes de survie, du risque d'apparition d'une première crise épileptique dans chaque groupe.

Alors qu'il apparaissait relativement constant dans le groupe des formes progressives, il diminuait au cours du temps dans les formes rémittentes, la différence entre les deux étant statistiquement significative (41).

Ces résultats apparaissaient en contradiction avec ceux d'une autre étude scandinave réalisée quelques années auparavant, où la majorité des crises étaient apparues en phase rémittente avec poussées (35).

Bien que cette donnée nécessite encore d'être confirmée, l'impression est qu'elles seraient inhabituelles voire exceptionnelles dans les formes primaire progressives (29, 41).

Les crises peuvent donc compliquer des poussées (21, 22, 30, 81) comme survenir lors de phases inactives ou de rémission de la maladie (15).

Pour certains enfin, il n'existerait aucune relation entre la fréquence des crises et le profil évolutif ou l'handicap lié à la sclérose en plaques (19, 25).

III.12.2 Fréquence des crises

Les données concernant la fréquence de survenue des crises sont très rares dans la littérature. Rappelons tout de même le travail de Ghezzi en 1990 qui, dans sa série de patients épileptiques relevait pour les formes rémittentes pures, une fréquence moyenne de 5,15 crises par an ; 3,85 crises annuelles pour les formes rémittentes progressives et enfin 0,89 crise annuelle pour les formes progressives (19).

Dans son récent travail, Eriksson, à partir d'une cohorte de 255 patients, estimait l'incidence annuelle des crises à 349 pour 100000 patients atteints de SEP, soit une incidence 7 à 10 fois plus élevée que dans la population générale du même âge (41).

III.12.3 Profil évolutif des crises épileptiques

En ce qui concerne plus précisément le profil évolutif des crises épileptiques dans la sclérose en plaques, il fut initialement divisé, comme nous l'avons vu lors de l'étude physiopathologique, en deux catégories distinctes avec d'un côté les crises aiguës dites provoquées liées aux poussées, en relation avec des modifications temporaires et de l'autre, les crises liées à une épilepsie chronique, en rapport avec des lésions anciennes, fixées (26, 29, 37).

Toutefois, cette distinction n'est pas toujours très facile à établir puisque dans le contexte de sclérose en plaques, l'agent causal des crises aiguës, symptomatiques de poussée, peut réapparaître.

Ainsi, la répétition de crises aiguës peut être perçue à tort, par le malade et le médecin, comme une épilepsie chronique selon les critères diagnostiques.

Certains ont de ce fait proposé de qualifier uniquement l'apparition d'une première crise ou d'un nouveau type de crise lors d'une poussée avec signes cliniques ou radiologiques de SEP, comme les crises aiguës symptomatiques, la réapparition de la même crise mais sans signe de poussée correspondant elle à une épilepsie chronique (29).

En fait, outre ces deux grandes catégories de crises, nombre d'auteurs à la suite de Matthews (21, 26, 29, 37, 60, 150), eu égard à leur expérience au sein de séries d'observations personnelles, proposèrent de distinguer deux sous groupes parmi les patients porteurs d'épilepsie chronique, ce qui aboutit à la distinction de **3 grands profils évolutifs** des crises liées à la sclérose en plaques, à savoir :

- **Les Crises aiguës symptomatiques** : qui sont aussi dites provoquées, en rapport avec un activité de sclérose en plaques et qui correspondent aux crises liées aux poussées (21, 25, 26, 29). Cette activité peut être cliniquement évidente ou non, l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ayant permis la découverte de crises épileptiques constituant l'unique manifestation de poussée de sclérose en plaques (22). De survenue précoce voire révélatrice de la maladie, leur contrôle sous traitement serait en général aisé (29, 40, 41) . Elles auraient parfois tendance à se grouper en bouffées et s'associent à d'importantes altérations électro-encéphalo-graphiques (37). La plupart de ces patients connaît une résolution complète des crises avec voire parfois sans traitement ; celui-ci même lorsqu'il est débuté ne l'étant en général que sur une période limitée (41, 60).

- **Les crises épileptiques en rapport avec une épilepsie chronique** : celles-ci se répètent en général de façon rare et sans rapport avec le mode d'évolution de la sclérose en plaques. Elles sont sporadiques, éclatant de façon plus ou moins fantaisiste malgré le traitement (26). L'électro-encéphalo-graphie bien que pouvant être dans les limites de la norme, comporte toujours à un moment ou l'autre, des anomalies évidentes (37).

- **Les crises survenant de façon récurrente dans un contexte de détérioration progressive des fonctions cognitives**, sans poussée franche. Celles-ci se compliquent souvent d'états de mal et leur résistance au traitement est en général remarquable tandis que leur pronostic est mauvais, la mort les compliquant de façon non rare (25, 40).

L'aggravation clinique rapide peut comporter une sémiologie d'encéphalite aiguë avec des troubles psychiques importants, pouvant aller jusqu'à un état démentiel, des phénomènes de coma transitoire voire des épisodes d'allure méningo-encéphalitique (40).

Elles sont souvent en rapport avec un processus étendu, parfois difficile à distinguer d'une tumeur (29).

La prédominance de l'atteinte de la substance blanche centro-lobaire et leur ressemblance avec la sclérose cérébrale diffuse ou maladie de Schilder, a été soulignée dans ces cas (37, 40, 150).

III.13. TRAITEMENT

III.13.1 Choix des molécules

Comme nous l'avons vu précédemment, le mode de survenue des crises épileptiques liées à la sclérose en plaques peut s'établir selon trois profils évolutifs distincts, à savoir les crises aiguës symptomatiques, les crises chroniques de survenue aléatoire et enfin celles chroniques également, mais liées à des états de mal le plus souvent récurrents et associés à un déclin cognitif progressif.

Chacun est associé à un pronostic que nous ne redétaillerons pas.

Quel que soit le profil de survenue, le choix des molécules utilisées, en l'absence de données spécifiques à ce sujet, est actuellement le même que pour toute épilepsie partielle (29).

L'analyse de la littérature au cours du XX^e siècle laisse apparaître de ce fait l'utilisation progressive des différents antiépileptiques ayant successivement été mis à disposition, à savoir respectivement le phénobarbital, la phénytoïne, les benzodiazépines, la carbamazépine, le valproate de sodium avant d'autres molécules plus récentes appelées nouveaux antiépileptiques telles que le vigabratin, pour lesquelles les données restent cependant plus limitées.

Aucune supériorité d'une molécule dans cette indication n'apparaît.

Dans la plus grande série de patients atteints de sclérose en plaques compliquée d'épilepsie, près de 90% nécessiterent un traitement. Les 2/3 ne reçurent qu'une seule molécule tandis que le reste en nécessita plusieurs, soit en monothérapie soit en association (25).

III.13.2 Problèmes de la mise en route d'un traitement ; cas des crises aiguës

De façon générale, mais plus spécifiquement dans la sclérose en plaques, la problématique thérapeutique concerne principalement la prise en charge d'une première manifestation épileptique et reste encore débattue (151, 152).

La survenue d'une ou même plusieurs crises aiguës, surtout en début d'évolution de la maladie voire parfois comme manifestation inaugurale, est le plus souvent de bon pronostic. De ce fait, les avis concernant l'instauration ou non d'un traitement sont assez divergents: **aucune attitude consensuelle** n'est pour l'heure admise.

Pour certains, une attitude prudente incite à débiter dès la première crise un traitement antiépileptique (19, 30).

Cette attitude serait d'autant plus légitime en cas de découverte d'anomalies radiologiques encéphaliques en imagerie par résonance magnétique (26).

Dans ce cas, le contrôle des crises sous traitement semble le plus souvent aisé voire complet (26, 37, 46, 75, 153).

Pour d'autres, la mise en route d'un traitement au long cours semble d'un apport limité compte tenu du caractère purement symptomatique des crises et ne semble donc pas indiquée (29).

Cet avis est renforcé par l'existence de cas d'états de mal partiel ou de crises récurrentes rapprochées répondant à la corticothérapie mais pas au traitement antiépileptique (29, 46).

Rappelons à ce sujet, que des crises épileptiques aiguës peuvent accompagner d'autres signes d'une poussée franche de la maladie comme elles peuvent en constituer la seule manifestation, ce qu'ont prouvé plusieurs études d'imagerie par résonance magnétique.

Dans ce cadre, **l'importance de l'instauration d'une corticothérapie parentérale** à hautes doses a été soulignée à plusieurs reprises (29, 37, 46, 52, 68).

Récemment, un auteur proposa, dans l'attente d'une définition plus précise de facteurs pronostiques, l'instauration d'un traitement anti-épileptique, uniquement après 2 ou 3 crises séparées d'au moins un jour chacune (29).

III.13.3 Cas de l'épilepsie chronique

En ce qui concerne les crises chroniques, qu'elles surviennent sans rapport avec le mode d'évolution de la sclérose en plaques ou de façon récurrente dans un contexte d'altération cognitive, le problème de l'indication d'un traitement antiépileptique ne se pose certes pas mais leur contrôle est en général nettement moins facile.

Pour les crises sporadiques, le traitement médicamenteux permet le plus souvent une raréfaction mais non une disparition totale des crises (22, 26, 37, 46).

Au demeurant, ce type d'épilepsie demeure en général assez peu actif.

Bien que la sclérose en plaques ait été considérée comme une contre-indication à la prise en charge chirurgicale d'une épilepsie (154), Smith en 1998, rapporta la disparition complète d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante grâce à la cortectomie d'un foyer épileptogène consistant en une lésion située à la jonction de la substance blanche et de la substance grise (60).

En outre, l'auteur proposa des critères d'indication à cette option thérapeutique dans la sclérose en plaques (Cf annexe 2).

Enfin, pour les crises récurrentes survenant dans un contexte d'altérations cognitives et s'associant fréquemment à des états de mal, la réponse aux traitements antiépileptiques est en général mauvaise quelle que soit la molécule utilisée.

III.14. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III.14.1 Introduction

Les évènements survenant au cours de la sclérose en plaques peuvent être permanents, lorsque leur durée est supérieure à 24 heures ; transitoires en dessous de 24 heures et enfin paroxystiques, lorsque leur durée est brève. Tous ces évènements reposent sur un mécanisme physiopathologique différent (155, 156, 157).

En ce qui nous concerne plus spécifiquement, les crises épileptiques représentant un modèle d'évènement paroxystique, c'est bien entendu dans ce groupe que s'établit le diagnostic différentiel.

III.14.2 Manifestations paroxystiques

a. Généralités

Les manifestations paroxystiques de la sclérose en plaques, outre les crises épileptiques, peuvent consister en des spasmes toniques des membres (42, 158, 159, 160), des névralgies trigéminales (161), des épisodes de dysarthrie (162), de déficit sensitif, moteur, ou visuel (64), de prurit, de douleurs, de diplopie, de spasme convergent, de choréo-athétose paroxystique, d'akinésie, ou encore de troubles moteurs d'allure ataxique (157, 163).

La fréquence de tels troubles dans la sclérose en plaques est d'appréciation difficile et demeure probablement sous-estimée (157).

Proche de 5% pour Espir et Millac (162), elle serait comprise entre 9 et 17% pour Osterman et Westernberg (44) et de 13% pour Kuroiwa et Araki (164).

Les caractéristiques communes de ces différentes manifestations sont leur apparition brutale ; leur brièveté (29, 157), durant habituellement de quelques secondes à une ou deux minutes voire parfois un peu plus ; leur caractère invariablement stéréotypé ; leur récurrence, de quelques fois par jour à plusieurs fois par heure ; leur tendance à l'association ; leur apparition relativement limitée sur une période de quelques jours, quelques semaines ou quelques mois ;

leur sensibilité aux antiépileptiques, à des doses habituellement inférieures à celles prescrites dans le traitement de l'épilepsie ; leur déclenchement souvent provoqué par un stimulus sensoriel (42), un mouvement volontaire (42, 165), une hyperventilation (42, 157), l'anxiété (162) ; la normalité de l'enregistrement électroencéphalographique lors de leur survenue (29, 157, 164); l'absence constante de phénomènes cloniques ou de perte de connaissance pendant leur déroulement .

b. Hypothèses physiopathologiques

Sur le plan physiopathologique, plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer ces phénomènes.

Une origine épileptique corticale a parfois été suggérée en raison de leur caractère paroxystique, de leur sémiologie parfois compatible et de l'efficacité des antiépileptiques (8, 42, 163, 165). Toutefois, cette hypothèse ne peut expliquer l'ensemble des manifestations paroxystiques.

De plus, l'absence de généralisation des manifestations, la normalité constante de l'électroencéphalographie tant per qu'intercritique et l'infériorité des doses d'antiépileptiques comparées à celles habituellement utilisées dans le traitement de l'épilepsie, militent peu en faveur d'une telle physiopathologie (157).

Castaigne cependant, devant la brièveté et le caractère stéréotypé chez un même malade des phénomènes ainsi que l'argument de la réponse aux antiépileptiques évoqua un mécanisme épileptique au sens large du terme, c'est à dire l'activité répétitive et hypersynchrone d'une population neuronale, en supposant que la décharge responsable des manifestations puisse prendre origine non pas au niveau cortical mais au sein des structures du tronc cérébral, peut être au niveau de la formation réticulée (163).

La SEP, affection démyélinisante pourrait en réalisant une désafférentation partielle de certaines populations neuronales du tronc cérébral, créer à leur niveau un état d'hyperexcitabilité propice à la survenue d'une décharge épileptique.

D'autres par ailleurs ont avancé la possibilité d'un mécanisme tétanique possiblement lié à une réduction du calcium ionisé, de perturbations biochimiques ou vasculaires locales ou

encore l'existence d'une démyélinisation insuffisante pour provoquer un déficit persistant chez des axones hypersensibles à des stress mineurs (70, 153, 158).

Enfin, Ekbom (43) puis d'autres (71, 166, 167, 168) considérèrent la théorie d'une transmission éphaptique, c'est à dire une activation d'axones diffusant transversalement au niveau de plaques du tronc ou de la moelle.

A la vue du caractère invariable entre des événements moteurs et des manifestations sensibles controlatérales durant certaines crises, Ekbom émit l'hypothèse qu'un seul site lésionnel situé au niveau du cordon latéral de la moelle puisse être responsable des signes cliniques. Au sein de cette lésion purement irritative, c'est à dire sans interruption des voies nerveuses, il supposait un courant centrifuge des impulsions au sein de la voie motrice et un centripète au sein des voies sensibles.

Cette hypothèse fut reprise par Ostermann qui tenta ainsi de corréler chaque symptôme paroxystique avec la localisation anatomique de la plaque (névralgie du trijumeau et pont; dysarthrie et lésion mésencéphalique; choréoathétose et plaques au niveau du thalamus, de la capsule interne, du globus pallidum interne; dystonie et plaques localisées dans les noyaux gris centraux; incontinence urinaire et lésion dans le pont) (44).

De nos jours, c'est toujours cette théorie qui semble la plus vraisemblable.

Parmi ces différentes manifestations paroxystiques, nous proposons de passer successivement en revue celles dont la sémiologie peut constituer le diagnostic différentiel de manifestations épileptiques.

c. Dystonie paroxystique

Au premier rang des manifestations paroxystiques figure le cas des **dystonies** ou **hémidystonies paroxystiques**, encore appelés pour les publications les plus anciennes « **crises** » ou « **spasmes** » **toniques**.

Guillain en 1928, fut le premier à décrire ce type de manifestation paroxystique motrice pure, d'allure critique, tétaniforme, au cours de l'évolution d'une neuromyéélite optique aiguë, mais c'est véritablement Matthews en 1958 qui les caractérisa plus précisément (42, 165).

Notons d'emblée qu'il est tout à fait vraisemblable que ces symptômes aient parfois été

décrits dans la littérature comme des crises épileptiques focales, notamment Bravais-Jacksoniennes, leur caractère inhabituel n'ayant pas été reconnu (159).

Elles compliqueraient 2 à 5% (64, 157) voire jusqu'à 17% (169) des SEP et se caractérisent par la survenue brutale d'une prise de posture anormale involontaire réalisant un spasme tétanoïde.

Elles sont en en général marquées par l'atteinte d'un (29, 163) voire des deux membres d'un hémicorps (163) mais aussi parfois de l'hémiface homolatérale, et répondent à une description sémiologique relativement superposable dans la littérature (163).

Leur déroulement est de plus, remarquablement constant d'une crise à l'autre chez un même patient (43, 159).

Le membre supérieur adopte une position semi-fléchie au niveau du coude et fortement fléchie au niveau du poignet ainsi qu'au niveau des articulations métacarpophalangiennes, alors que l'attitude des interphalangiennes paraît plus variable ; souvent en extension pour les 3 premiers doigts et au contraire en hyperflexion pour les 2 derniers, réalisant parfois l'aspect de main d'accoucheur (157, 163).

Le membre inférieur lorsqu'il est touché, présente une position en extension ou très légère flexion du genou ; le pied est en inversion et en flexion plantaire, les orteils fortement fléchis.

L'atteinte plus rare de la face est marquée par une rétraction de la commissure labiale et un rétrécissement de la fente palpébrale (163).

Souvent, des troubles sensitifs paroxystiques les précèdent ou les accompagnent (29, 43, 157). Ceux-ci peuvent parfois déborder le territoire moteur affecté (157).

Notons par ailleurs qu'elles sont souvent douloureuses (42, 70, 159).

Une extension bilatérale des manifestations a été rapportée à plusieurs reprises (29, 157, 164, 170), ce qui orienterait vers une naissance au niveau de la moelle épinière (169).

Fait remarquable, plusieurs auteurs ont noté la survenue de manifestations toniques d'un côté et de troubles sensitifs de l'autre (43, 166), certains n'hésitant pas à parler de « syndrome de

brown-sequard inverse » (43), en imputant la responsabilité d'un seul site lésionnel au niveau du cordon latérale de la moelle.

Outre la moelle épinière (169, 170), d'autres études ont également démontré la présence de lésions responsables des dystonies paroxystiques au niveau du pont, des pédoncules cérébraux (171), de la capsule interne (172), du thalamus (173) voire même des ganglions de la base (174), laissant ainsi supposer que toute atteinte de la voie cortico-spinale à l'exclusion du cortex puissent en être responsable (29, 175).

Rappelons de surcroît, les résultats des travaux expérimentaux de Kreindler qui démontrèrent que chez le rat comme le chat, une crise convulsive était régulièrement induite lorsque certains points particuliers du tronc cérébral étaient stimulés. les crises bulbopontiques différant fortement des crises corticales en raison de leur composante tonique très prononcée (176).

Cet auteur observa de plus des crises toniques très caractéristiques chez un patient présentant une encéphalomyélite dont l'étude anatomopathologique mit en évidence une plaque dans la moelle épinière, affectant la décussation des pyramides.

Sur le plan sémiologique, il a été invariablement souligné qu'elles surviennent de façon constante sans aucune altération de la conscience (157, 169, 177) et ne s'associent jamais à des phénomènes cloniques (42, 157).

Bien qu'elles puissent survenir de façon spontanée, ces manifestations reconnaissent le plus souvent (dans plus de 60% des cas), des facteurs déclenchants(157, 177).

Ceux-ci peuvent consister en un mouvement volontaire (42, 157, 164, 169), une modification posturale, notamment du tronc (157, 164), une hyperventilation (157, 169, 178), une anxiété (162) ou une stimulation sensorielle (42), certains décrivant même l'existence d'une zone gâchette située au niveau de la région du tronc ou de l'extrémité touchée (169).

Leur durée est variable mais le plus souvent brève, de l'ordre de quelques secondes en général (42, 43, 159, 164, 178), mais pouvant parfois s'étendre à plusieurs minutes (165).

La fréquence de survenue est quant à elle habituellement élevée, en général pluriquotidienne, se comptant le plus souvent en dizaines de fois. (42, 43, 70, 159, 162).

Ces manifestations surviennent en général sur une période de quelques jours à quelques semaines.

Une durée plus prolongée sur quelques mois est possible. Un auteur a même rapporté une durée d'un an (70).

Pour certains, leur sémiologie très particulière peut, aux stades précoces (163) comme tardifs (162) de la maladie, faire douter de leur nature organique.

L'âge moyen des patients lors de leur survenue est voisin de 36 ans, avec une légère prédominance féminine (157).

Notons que leur survenue serait plutôt liée aux stades peu évolués de SEP (162, 177) et qu'elle pourrait même révéler la pathologie dans un nombre non négligeable de cas (71, 157, 159, 179).

En ce qui concerne le traitement, de nombreuses publications ont démontré l'efficacité remarquable de certains antépileptiques au premier rang desquels la carbamazépine (163, 164, 177, 178, 180) mais aussi antérieurement la phénytoïne (70, 159, 164) ou plus récemment la gabapentine (181).

Toutefois, tous les antiépileptiques ne seraient pas actifs comme par exemple le phénobarbital, tandis que d'autres molécules non antiépileptiques comme l'acétazolamide, l'amitryptiline ou la bromocriptine seraient également efficaces (166, 181).

Ce type de manifestation paroxystique parfois dénommé, comme nous l'avons vu, « crise tonique » peut bien évidemment poser des difficultés de diagnostic différentiel avec de véritables crises épileptiques partielles motrices avec composante tonique, notamment lors d'atteinte de la région mésiale des hémisphère ou de l'aire motrice supplémentaire (70).

De plus, certaines épilepsies précipitées ou déclenchées par des stimuli sensitifs peuvent présenter des similitudes avec les spasmes toniques compte tenu de la fréquence de facteurs déclenchants, notamment proprioceptifs. Notons toutefois dans ce cadre, que les crises épileptiques induites par des stimuli somesthésiques sont très fréquemment associées avec des lésions corticales démontrées soit cliniquement, soit électroencéphalographiquement et que les stimuli proprioceptifs de ces épilepsies réflexes déclenchent communément des crises caractérisées par des myoclonies symétriques (69).

d. Choréo-athétose kinésigénique

Proches de la dystonie paroxystique figurent les épisodes de **choréo-athétose paroxystique kinésigénique**, qui se caractérisent par des attaques uni ou bilatérales de mouvements athétosiques, choréïques ou dystoniques pouvant entraîner une chute et qui sont déclenchés par des mouvements soudains ou rapides, parfois controlatéraux.

Leur durée est également brève, le plus souvent de quelques secondes, ne dépassant jamais 5 minutes, tandis que leur survenue peut également inaugurer la sclérose en plaques.

Elle pourrait également apparaître plusieurs mois ou années après le diagnostic de SEP (182, 183).

Dans leur cas, les lésions responsables se situeraient au niveau du thalamus, du globus pallidum et de la capsule interne.

Leur réponse aux antiépileptiques est également remarquable.

e. akinésie paroxystique

Toujours dans le domaine des troubles paroxystiques du mouvement liés à la sclérose en plaques, figurent les épisodes d'akinésie, dont une vingtaine de cas ont été rapportés dans la littérature .

Ceux ci, de façon caractéristique, sont décrits comme la survenue soudaine d'un manque de force d'un ou de plusieurs membres. Le plus souvent, il s'agit des membres inférieurs, que les patients rapportent souvent comme une sensation de « genoux bloqués », de « jambes coupées » ou de « jambes qui ne vont pas » et qui peuvent parfois s'accompagner de chutes. Notons que bien que plus rare, une atteinte isolée d'un membre supérieur est possible (163).

La récupération est en général rapide.

L'hyperventilation déclencherait certains épisodes.

La fréquence de survenue est en général plurihoraire et la durée comprise entre une quinzaine de secondes et deux minutes.

La moyenne d'âge de leur apparition serait légèrement supérieure à 30 ans (157, 177).

Elles semblent plus fréquemment inaugurales de la sclérose en plaques que le reste des autres manifestations paroxystiques, avec un intervalle variable de 2 à 21 ans entre leur survenue et la confirmation diagnostique de sclérose (157).

Comme pour le reste des autres manifestations paroxystiques, elles répondraient le plus souvent à la cabamazépine (157).

f. Dysarthrie paroxystique

Parmi les autres types de troubles paroxystiques pouvant donner le change avec des manifestations épileptiques figurent la **dysarthrie paroxystique**.

Ce type de trouble est plus rare (162) puisque seule une cinquantaine d'observations de patients présentant des attaques récurrentes de dysarthrie a été rapportée dans la littérature (70, 162, 164, 166).

Elles toucheraient avec une fréquence équivalente les deux sexes, l'âge moyen de survenue étant de 36 ans.

Bien qu'elles soient le plus souvent de survenue spontanée (70, 157), elles reconnaissent parfois certains facteurs déclenchants « classiques » des manifestations paroxystiques, ainsi que d'autres moins habituels, tels qu'une modification de pensée ou un rapport sexuel (70).

Lors de la présence d'un facteur déclenchant, l'hyperventilation semble pouvoir reproduire les crises dans la majorité des cas (70).

Leur survenue est soudaine et caractérisée par l'apparition, le plus souvent au milieu d'un discours normal (157), d'un trouble de l'élocution à type de dysarthrie, de description variable telle qu'un bégaiement, un slurring ou un manque de contrôle.

Leur durée est variable entre 5 secondes et 2 minutes (70), la moyenne étant située autour d'une quinzaine de secondes (157).

Fait important, elles ne surviendraient que rarement (157, 177) voire jamais pour certains (70) de façon isolée, s'associant le plus souvent à d'autres signes tels qu'une ataxie à la marche (157, 166, 177, 178), une incoordination d'un ou deux membres (157, 177), des spasmes toniques, des signes sensitifs (70, 166) ou moins fréquemment une diplopie (157).

Les épisodes de dysarthrie peuvent comme toutes les manifestations paroxystiques inaugurer la sclérose en plaques : elles constitueraient une manifestation initiale dans 19% des cas,

précédant alors la survenue de la première poussée avec un délai moyen de 4 ans (157).

Sur le plan thérapeutique, la réponse aux antiépileptiques, notamment la carbamazépine a également été soulignée (166, 177, 178, 180)

A ce sujet, mentionnons les résultats de l'étude d'Harrisson et Mac Gill en 1969, qui rapportèrent une efficacité de cette molécule mais pas du phénobarbital, de la primidone ou encore du placebo dans le traitement de ces crises (184).

Leur existence renforce pour certains l'hypothèse d'une atteinte du tronc cérébral dans la genèse des manifestations paroxystiques, d'autant que les signes cliniques avec lesquels elles s'associent peuvent être « croisés » (166) .

En pratique, étant le plus souvent associées à d'autres manifestations notamment des spasmes toniques, le problème du diagnostic différentiel se pose le plus souvent avec des crises épileptiques partielles simples au sens large.

Isolées, leur confusion avec des crises phonatoires paraît possible quoique moins évidente.

g. Paresthésies paroxystiques

Beaucoup moins fréquente est la survenue de paresthésies paroxystiques isolées ou comme manifestation prédominante d'attaques paroxystiques, puisque seule une dizaine de cas a été rapportée dans la littérature (44, 70, 162, 177, 181).

Ces manifestations, qui peuvent constituer une manifestation inaugurale de sclérose en plaques (177), durent en moyenne une quinzaine de secondes et touchent habituellement un seul membre. Toutefois, une atteinte des deux membres inférieurs (153) ou des deux membres d'un hémicorps (44) est possible (177).

La moyenne d'âge d'apparition de ce type de manifestation serait un peu plus élevée que les spasmes toniques, autour de 47 ans .

Les données concernant leur traitement, bien que plus limitées, laissent également ressortir une efficacité de la carbamazépine dans environ 60% des cas (157, 177) ainsi que de la gabapentine (181).

Le diagnostic différentiel de telles manifestations s'établit bien évidemment avec des crises épileptiques partielles simples avec signes sensitifs.

Proche des paresthésies, mentionnons pour mémoire, l'existence d'épisodes de prurit paroxystique. Ceux-ci sont caractérisés par un début et un fin brusques, une durée variable

allant de quelques secondes à une vingtaine de minutes, une fréquence élevée d'au minimum 6 épisodes quotidiens et une survenue nocturne plus fréquente, lors de l'abaissement de la température corporelle.

h. Autres manifestations paroxystiques ; phénomène d'Uthoff

Concernant les autres manifestations paroxystiques, à savoir les épisodes de diplopie, de spasme convergent ou d'incontinence urinaire, leur sémiologie nous semble difficilement pouvoir être confondue avec des manifestations épileptiques, raison pour laquelle nous ne détaillerons pas leurs caractéristiques propres.

Enfin, de façon anecdotique, citons certains symptômes brefs ou aggravation de symptômes de sclérose en plaques, provoquées par des facteurs extérieurs notamment une élévation de la température corporelle et décrits sous le nom de phénomène d'Uthoff, dont les circonstances d'apparition et la sémiologie souffrent mal d'une confusion avec des manifestations épileptiques (185).

CHAPITRE IV : DISCUSSION

IV.1. INTRODUCTION

Rappelons tout d'abord que dans notre travail, la recherche initiale de patients s'est appuyée sur l'utilisation de la base de données informatique EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis).

Celle-ci fut élaborée en 1992 par le Professeur Confavreux et son équipe avec pour but de recenser dans chaque centre en faisant l'usage, l'ensemble des patients souffrant de SEP ainsi que leurs principales caractéristiques sémiologiques, évolutives ainsi que leurs antécédents (186).

Ceci nous permit d'identifier parmi une population d'un peu moins de 1000 patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Nancy, 24 cas porteurs de façon simultanée des diagnostics de « sclérose en plaques » et d' « épilepsie » sans distinguer cependant les cas d'associations fortuites de ceux où un lien présumé reliait les deux affections.

Dans ce travail rétrospectif, nous avons secondairement tenter de reconstituer aussi précisément possible l'histoire de chaque malade à partir de son dossier.

De façon peu surprenante, le contenu de ce dernier est apparu extrêmement hétérogène tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif, notamment entre autres, en fonction de la période de survenue par rapport au développement de l'IRM.

De façon délibérée, nous n'avons retenu dans notre analyse que les cas d'associations présumées non fortuites.

De surcroît nous n'avons considéré que ceux où la sclérose était présumée directement responsable de l'apparition des crises.

Pour cette raison, nous n'avons pas tenu compte du cas n°2, pour lequel les crises épileptiques étaient liées à la survenue d'une thrombophlébite cérébrale, dont la sclérose ne constitue vraisemblablement qu'un facteur favorisant.

Parmi les cas d'associations ne semblant pas liée au hasard, nous avons distingué ceux pour

lesquels l'imputabilité de la sclérose en plaques nous paraissait incontestable de ceux pour lesquels le lien apparaissait plus ou moins probable, avec des critères que nous détaillerons respectivement lors de la présentation de chaque type .

Signalons également que nous avons préféré exclure de nos réflexions le patient n° 24 dont la présentation clinique appelait de façon évidente une requalification diagnostique de crises partielles simples en dystonies paroxystiques.

En effet, comme nous l'avons vu lors de l'étude de la revue de la littérature concernant le diagnostic différentiel des manifestations épileptiques dans la sclérose en plaques, ce patient présentait de multiples arguments en faveur d'hémispasmes dystoniques décrits par Matthews, à savoir :

- le caractère stéréotypé des manifestations présentées
- leur répétition pluriquotidienne
- l'absence constante d'altération de la conscience lors de leur survenue
- leur association à des phénomènes toniques
- la normalité des électroencéphalogrammes
- leur disparition spontanée sans traitement

Au total, nous avons classifié nos patients en 3 catégories. Nous proposons de détailler cette classification dans le chapitre suivant.

IV.2. CLASSIFICATION DES CAS

IV.2.1. Cas d'association fortuite

Dans notre série de 24 patients, 5 nous semblent présenter une association liée au hasard entre les deux pathologies (cas n°5; cas n°7; cas n°13; cas n°15; cas n°20).

Ils ont de ce fait été écartés de nos analyses statistiques.

Ce chiffre apparaît en accord avec la prévalence habituellement observée dans la population générale.

En effet, dans un échantillon de 1000 patients, la prévalence de la maladie épileptique se situe habituellement entre 0,5 et 0,8% soit 5 à 8 cas (187, 188).

Or, le nombre de patients suivis dans notre centre pour sclérose en plaques étant lui même voisin du millier, l'observation de 5 cas d'association fortuite dans notre série est donc cohérente avec les résultats attendus selon la littérature.

Vu sous un autre angle, il est également possible de considérer la différence entre le nombre de patients épileptiques attendu et celui observé dans notre série, comme l'expression du caractère potentiellement épileptogène de la sclérose en plaques.

Dans deux cas, le diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique semble hautement probable (cas n°5; cas n°15).

Dans deux autres, une épilepsie partielle symptomatique, séquellaire d'une agression de l'encéphale dans la petite enfance semble pouvoir être retenue (cas n°7, cas n°13).

Dans un dernier cas enfin, une encéphalopathie congénitale mal caractérisée il est vrai, semble être à l'origine des crises (cas n°20).

Néanmoins, l'histoire clinique de certains patients de ce groupe amène quelques commentaires.

En effet, chez 2 d'entre-eux (cas n°5 et cas n°20) présentant des crises d'allure généralisée tonico-clonique depuis l'enfance, bien équilibrées, survinrent secondairement, à proximité de l'apparition des manifestations cliniques classiques de sclérose en plaques, des crises épileptiques partielles.

Chez l'un d'eux, cela s'accompagna également d'une recrudescence de la fréquence de survenue globale des crises.

Cette modification sémiologique suggère que la sclérose en plaques puisse interagir avec une épilepsie ancienne.

A ce sujet, nous proposons deux hypothèses physiopathologiques :

L'avènement de la sclérose pourrait s'accompagner d'un abaissement du seuil épileptogène ce qui, sur un terrain prédisposé, pourrait expliquer la recrudescence de crises.

Toutefois, cette supposition n'explique pas le passage d'un point de vue sémiologique de crises d'allure généralisée à un aspect partiel.

Pour tenter d'expliquer spécifiquement cette modification, il faudrait plutôt envisager la survenue de crises partielles comme l'expression clinique de plaques, dans un contexte de susceptibilité particulière, à savoir une épilepsie ancienne remontant à l'enfance.

Malheureusement, dans nos deux cas, la rareté des lésions observées en IRM mais surtout leur absence au niveau juxta-cortical milite mal en faveur d'une telle hypothèse.

IV.2.2. Cas d'association incontestable

Nous avons personnellement retenu l'existence d'une imputabilité incontestable de la SEP dans l'apparition des crises dans 9 cas, soit un peu plus de 50% des cas d'association ne semblant pas fortuite.

Deux cas de figure ont été observés:

- lors de l'apparition d'au moins un épisode de crise partielle ou généralisée à composante partielle bien corrélée sémiologiquement à la localisation d'une plaque visualisée en position juxta-corticale sur l'IRM.
- lors de la présence, pour les patients ne présentant que des crises d'allure généralisée, d'éléments de focalisation électro-encéphalographiques homolatéraux à la plaque juxta-corticale présumée épileptogène visualisée en IRM.

L'établissement d'une corrélation entre une plaque en position juxta-corticale et l'apparition d'un type particulier de crise a été considéré comme un argument majeur en faveur de la responsabilité de la sclérose dans la survenue de crises épileptiques.

Pour tous les cas de notre série où l'association nous paraissait indiscutable, l'IRM encéphalique avait été pratiquée dans des délais acceptables par rapport à la survenue des crises et notait toujours au minimum, une plaque en position juxta-corticale bien compatible avec la sémiologie partielle des crises ou avec des anomalies EEG focalisées pour les patients ne présentant que des crises généralisées.

Notons que l'électroencéphalographie s'est avérée moins contributive dans l'établissement d'une corrélation entre une plaque et la survenue de crises.

En premier lieu, aucun enregistrement ne fut pratiqué en période critique.

Du point de vue des capacités de localisation d'autre part, cette technique demeure assez peu précise et éminemment plus faible que l'IRM lorsqu'elle est pratiquée par enregistrement de surface, comme ce fut le cas pour tous les cas de notre série.

Pour les patients ne présentant que des crises généralisées, nous nous sommes de ce fait satisfaits d'anomalies focalisées homolatérales à la plaque suspecte, sans exiger de corrélation parfaite entre la topographie du foyer décrit en EEG et la plaque suspecte en IRM.

Nous sommes par ailleurs conscient d'une autre faiblesse d'ordre méthodologique dans l'établissement de cette corrélation :

N'ayant pas trouvé dans la littérature de définition précise concernant la plaque « sous » ou « juxta » corticale, c'est de façon subjective, sous couvert néanmoins d'une relecture spécialisée neuroradiologique, que nous en avons retenu certaines et pas d'autres .

Ceci est éminemment critiquable mais peut être étendu à l'ensemble des articles ayant traité

du sujet.

Dans 5 cas, la plaque retenue comme responsable était une lésion fraîche démontrée par une prise de contraste de gadolinium (cas n°3; cas n°6; cas n°8, cas n°18) ou par une progression de taille avec extension en position juxta-corticale (Cas n°4).

Dans 1 autre cas, il s'agissait d'une lésion récente au sein de laquelle la prise de contraste avait déjà disparu et dont la taille était en voie de diminution (cas n°14).

Dans 2 cas enfin, il s'agissait d'une lésion d'allure ancienne, fixée (cas n°9 ; cas n°23).

Signalons enfin parmi cette série de patients, la considération distincte doit faire l'objet le cas n°2, puisque la survenue des crises épileptiques est apparue dans des circonstances particulières à savoir une thrombophlébite cérébrale.

Dans ce cadre, la sclérose apparaît seulement comme un facteur favorisant et ne saurait être retenue comme directement responsable de la survenue des crises.

Plusieurs auteurs ont d'ailleurs souligné à ce sujet, le rôle de l'association d'une corticothérapie à hautes doses et d'une ponction lombaire, dans un environnement vasculaire particulier lié à la sclérose, dans la survenue de cette complication éminemment épileptogène.

Alors que le pronostic de l'épilepsie afférente à cette complication est le plus souvent considéré comme excellent et qu'un le traitement n'est le plus souvent nécessaire que de façon transitoire, soulignons dans notre cas les difficultés d'équilibration initiale et la survenue malgré traitement, d'épisodes d'états de mal.

Là encore, cette évolution défavorable peut de façon hypothétique être mise en rapport avec un abaissement du seuil épileptogène par le processus de démyélinisation voire même par une action directe de lésions en position juxta-corticale.

Cette dernière hypothèse au vu de l'abondance de ce type de lésions dans notre cas, paraît la plus probable.

Nous proposons d'illustrer quelques uns de ces cas par le biais de clichés d'IRM particulièrement représentatifs.

Cas de lésion fraîche :

Cas n° 3 : Patiente porteuse d'une sclérose en plaques de forme rémittente secondairement progressive ayant présenté une crise épileptique partielle secondairement généralisée avec hémiparésie droite post critique et présence en EEG d'une focalisation lente fronto-temporale gauche.

IRM notant de nombreuses lésions juxta-corticales affectant quasi exclusivement l'hémisphère gauche ainsi que 4 lésions homolatérales prenant le contraste dont une en position juxta-corticale, en regard de la région supramarginale.

Coupe axiale en séquence pondérée T1 avec injection de Gadolinium

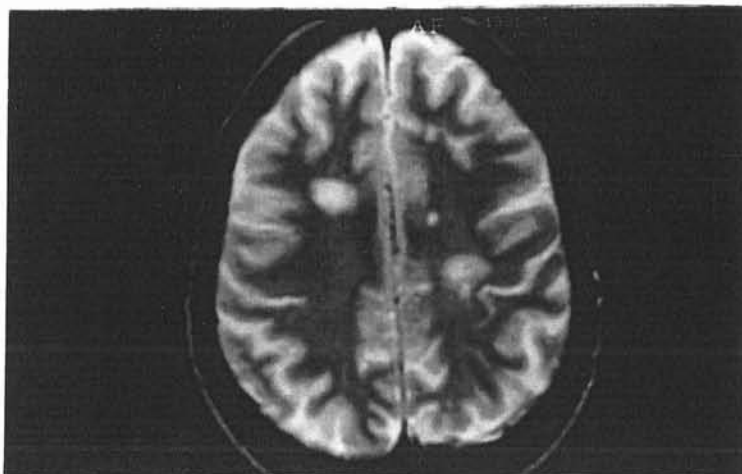


Coupe axiale en séquence pondérée T2



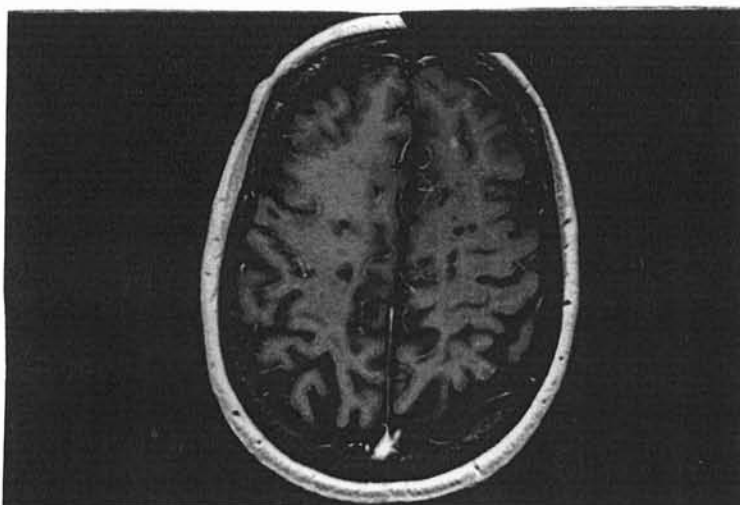
Cas n° 4 : Patiente porteuse d'une SEP très évolutive, de forme rémittente avec séquelles, ayant présenté deux crises partielles simples avec signes moteurs de l'hémicorps droit associées à la découverte sur une IRM réalisée au décours, d'une lésion unique étendue d'hypersignal T2 en regard du carrefour ventriculaire gauche. Découverte lors de la répétition de cet examen moins d'un an après, d'images typiquement en faveur du diagnostic de SEP et d'une extension au cortex de la lésion étendue située en regard du carrefour ventriculaire gauche.

Coupe axiale en séquence FLAIR



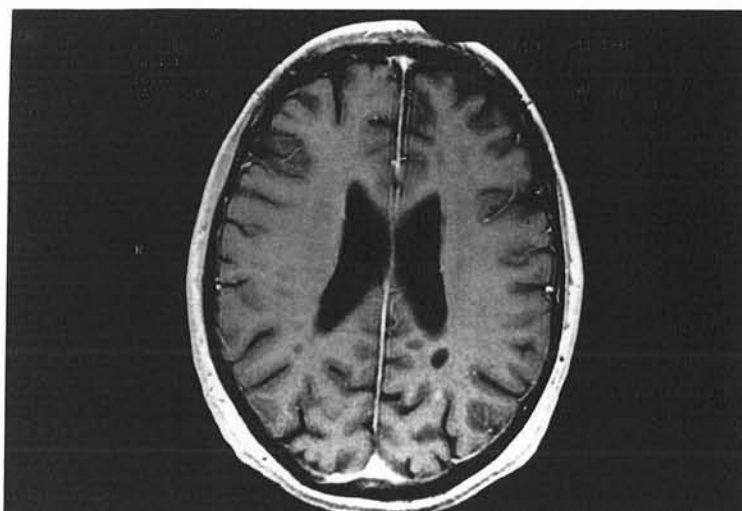
Cas n° 6 : Patiente ayant présenté des crises épileptiques avant l'installation de la sclérose en plaques ainsi qu'une recrudescence de crises partielles motrices hémicorporelles droites peu après la réalisation de l'IRM suivante où l'on note outre de nombreuses lésions juxta-corticales à prédominance hémisphérique gauche, une lésion en F1 au niveau de l'aire motrice supplémentaire ainsi qu'une lésion prenant le contraste au niveau frontal antérieur gauche.

Coupe axiale en séquence pondérée T1 avec injection de Gadolinium



Cas n° 8 : Patiente porteuse d'une SEP de forme rémittente secondairement progressive ayant présenté à 10 ans d'intervalle, deux épisodes de crise généralisée tonico-clonique, associés à la découverte lors du second épisode, d'une focalisation EEG lente et paroxystique fronto-temporale gauche et à la présence en IRM, outre de nombreuses lésions en hypersignal T2 sus et sous-tentorielles d'une prise de contraste en position juxta-corticale à la jonction des lobe occipital et pariétal gauches.

Coupe axiale en séquence pondérée T1 avec injection de Gadolinium



Cas n°18 : Patiente porteuse d'une SEP de forme rémittente avec séquelles ayant présenté 3 crises généralisées tonico-cloniques dont une précédée d'une symptomatologie partielle caractérisée par une déviation initiale de la tête vers la gauche. Découverte sur l'IRM de multiples lésions évocatrices de SEP sur l'IRM dont une en position juxta-corticale, en profondeur du sillon central droit.

Coupe axiale en séquence FLAIR

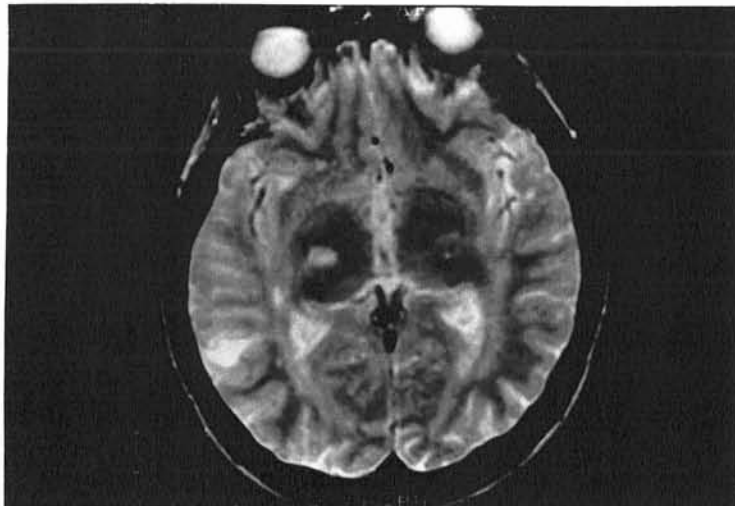


Cas de lésion récente :

Cas n°14 : Patient porteur d'une SEP de forme rémittente associée à la découverte sur une première IRM, de multiples lésions évocatrices de SEP dont une en position sous-corticale de localisation temporo-pariétale droite, prenant le contraste au scanner puis ayant progressivement diminué de taille par la suite.

Présence de crises généralisées mais aussi partielles complexes présumées d'origine temporale de disparition progressive.

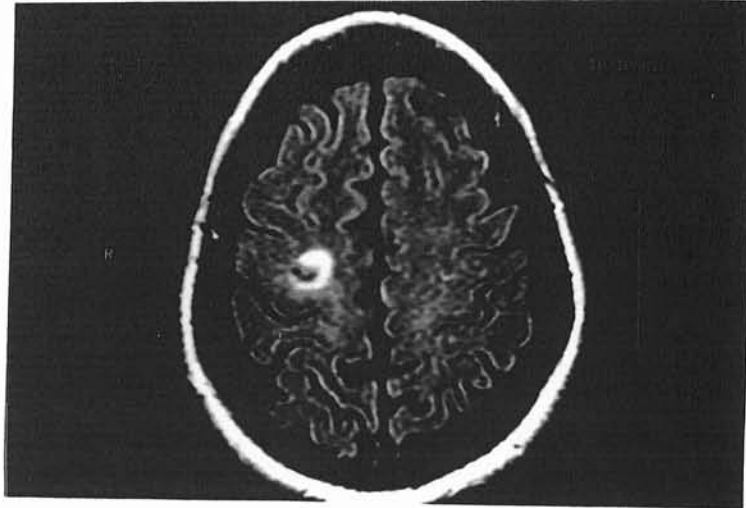
Coupe axiale en séquence FLAIR



Cas de lésion fixée :

Cas n°9 : Patiente ayant présenté plusieurs années après un épisode de névrite optique rétrobulbaire, des crises épileptiques partielles simples avec signes moteurs de l'hémicorps gauche associées à la découverte en IRM d'une lésion unique de la région rolandique droite stable sur différentes IRM de contrôle effectuées les 5 années suivantes. L'évolution clinico-radiologique ultérieure permit le diagnostic de SEP.

Coupe axiale en séquence pondérée T2



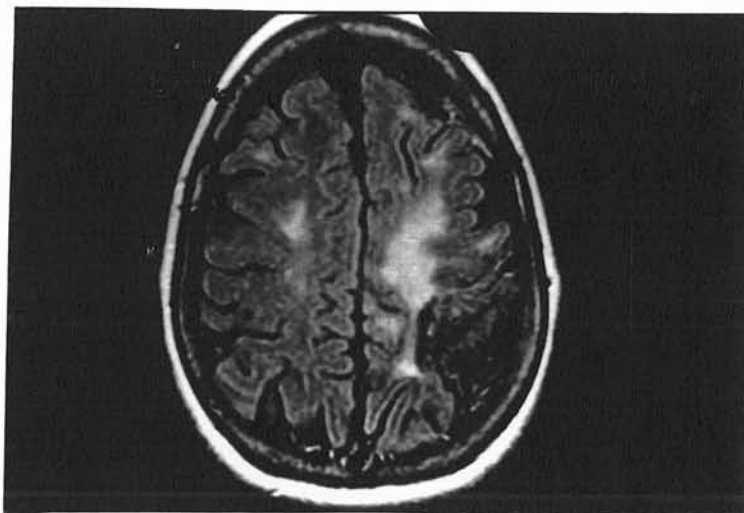
Cas n° 23 : Patiente porteuse d'une SEP de forme rémittente secondairement progressive ayant présenté des crises épileptiques partielles caractérisés par une aphasie initiale suivie de clonies de l'hémicorps droit. Visualisation sur une IRM de plusieurs lésions en position juxta-corticale, dont une à gauche au niveau de la partie antérieure de F1 et une autre au niveau de F2 (aire 8), juste en avant du sillon précentral gauche.

Coupe axiale en séquence pondérée FLAIR



Cas lié à la survenue d'une thrombophlébite cérébrale (cas n°2) :

Coupe axiale en séquence pondérée T2



IV.2.3. Cas d'association probable

Par élimination, nous avons retenu comme cas d'association probable ceux qui, en l'absence d'autre cause évidente d'épilepsie ont présenté avant ou plus souvent après le diagnostic de leur sclérose en plaques, des crises épileptiques, sans que la responsabilité de la sclérose ait pu être clairement démontrée par l'IRM.

Les raisons d'échec de l'imagerie étant variables, c'est de façon non surprenante le plus hétérogène des 3 groupes de patients.

En premier lieu, l'IRM peut ne pas avoir été pratiquée (cas n°11).

Elle peut aussi avoir été réalisée trop à distance de la survenue de manifestations épileptiques, soit avant soit après, que ces crises soient survenues sur un temps limité ou au contraire de façon chronique (cas n°10; cas n°12; cas n°16 , cas n°21; cas n°22).

Toutefois dans ces cas, des anomalies potentiellement épileptogènes telles que des plaques proches du cortex ou une atrophie corticale peuvent avoir été découvertes, ce qui constitue tout de même un fort argument en faveur de la responsabilité de la sclérose dans l'apparition des crises.

Enfin, pratiquée dans des délais acceptables, une ou plusieurs plaques en position adjacente par rapport au cortex peuvent certes avoir été visualisées mais sans qu'une corrélation avec la clinique ou l'électroencéphalographie ait pu être établie (cas n°1, cas n°17).

De façon discutable, nous avons inclus dans ce groupe le cas n°1, correspondant à celui d'une patiente aux antécédents de souffrance néonatale légère, ayant présenté à 2 reprises une crises d'allure généralisée tonico-clonique associée lors de chaque épisode, à la présence d'une volumineuse plaque en position cortico-sous-corticale de localisation différente.

L'antécédent néonatal de cette patiente constituait certes une autre cause potentielle d'épilepsie qui aurait pu la faire considérer comme un cas d'association fortuite mais l'absence de crise jusqu'à l'âge adulte et leur survenue uniquement dans des circonstances particulières, à savoir un épisode hyperthermique et un sevrage en psychotropes, nous ont incité à ne le considérer tout au plus comme un facteur favorisant.

Sur ce terrain prédisposé, nous avons retenu la conjonction d'une importante plaque juxta-corticale et de circonstances favorisantes comme probablement à l'origine des crises.

Notons à ce sujet, que parmi la population souffrant à la fois de SEP et de crises épileptiques, 14 à 38 % des patients présenteraient d'après la littérature des facteurs prédisposant tels qu'un antécédent de souffrance néonatale, de traumatisme crânien, de méningite, d'infection, convulsions fébriles, un arrêt brutal de médicaments (189).

En résumé, après avoir exclu un patient nous paraissant beaucoup plus probablement atteint de spasmes toniques que de crises épileptiques (Cas n°24), nous avons distingué trois groupes de malades :

- ◆ Les cas d'associations fortuites : 5 cas (cas n°5; 7; 13; 15 et 20).
- ◆ Les cas de lien nous paraissant incontestable : 9 cas (cas n°2 et cas n°3, 4, 6, 8, 9, 14, 18 et 23).
- ◆ Les cas de lien probable : 9 cas (cas n°1, 10, 11, 12, 16, 17, 19, 21, 22).

Après exclusion des cas nous semblant relever d'une association fortuite et d'un patient ayant effectivement présenté des crises épileptiques mais indirectement liées à la sclérose en plaques (Cas n°2), nous n'avons finalement retenu que 17 cas en vue d'analyses et d'une comparaison avec la littérature.

Les principales caractéristiques de ces cas, où la sclérose en plaques semble être directement responsable des crises, ont été résumées dans le tableau suivant :

Cas	Mac Donald ?	Forme	Age 1° manif. classique	Age diagnostic SEP	DO sur PL?	Barkoff?	Lésions juxtacorticales?	Age 1ère crise	Type de crise	EEG	Corrélation EEG/IRM	Corrélation Clinique/IRM
N° 1	oui	Rémittente	20 ans (février 2001)	20 ans (août 2001)	oui	oui	oui	19 ans (- 7 mois)	généralisées	Normal	Non	Non
N° 3	oui	Rémittente puis progressive	35 ans	35 ans	oui	oui	oui	42 ans (+ 7 ans)	Partielle secondairement généralisée	Focalisation temporale G	oui	oui
N° 4	oui	Rémittente puis progressive	40 ans	40 ans	non recherchée	oui	oui?	40 ans (+ 1 mois)	Partielles	non précisée		oui
N° 6	oui	Rémittente puis progressive	30 ans	30 ans	oui	oui	oui	26 ans (- 4 ans)	Partielles +/- généralisées	Focalisation temporale G	oui	oui
N° 9	oui	Rémittente	24 ans	36 ans	oui	non	oui	30 ans (+ 6 ans)	Partielles	asymétrie hémisphérique D	oui	oui
N° 8	oui	Rémittente puis progressive	40 ans	46 ans	non recherchée	oui	oui ?	51 ans (+ 11 ans)	généralisées	Focalisation fronto temporale G	oui	non
N° 10	non	Primaire progressive	50 ans	65 ans	oui	non	non	70 ans (+20 ans)	Généralisée	Focalisation fronto temporale D	Non	Non
N° 11	non	Primaire progressive	?	20 ans	non recherchée	non pratiqué	non pratiqué	30 ans (> 10 ans)	Partielles EME partiels	Focalisation temporale G EME G		
N° 12	non	Primaire progressive	35 ans	38 ans	non recherchée	oui	oui	49 ans (+ 14 ans)	Généralisées	normale	non	non
N° 14	oui	Rémittente	27 ans	28 ans	oui	oui ?	oui	28 ans (+ 23 mois)	partielles +/- généralisées	Normale ou anomalies diffuses	non	oui
N° 16	oui	Rémittente puis progressive	15 ans	18 ans	non recherchée	oui	oui	20 ans (+ 5 ans)	partielles +/- généralisées	Anomalies Diffuses ou focalisées à D	non	non

Cas	Mac Donald ?	Forme	Age 1° manif. classique	Age diagnostic SEP	DO sur PL?	Barkoff?	Lésions juxtacorticales?	Age 1ère crise	Type de crise	EEG	Corrélation EEG/IRM	Corrélation Clinique/IRM
N° 17	oui	Rémittente puis progressive	22 ans	39 ans	oui	oui	oui	22 ans (quelques mois après)	partielles complexes	non précisée		non
N° 18	oui	Rémittente	23 ans	23 ans	non recherchée	oui	oui	24 ans (+7 mois)	partielles +/- Généralisées	Normal	non	oui
N° 19	oui	Rémittente	38 ans	42 ans	oui	oui	oui	55 ans (+ 17 ans)	généralisées	Focalisation temporale G	non	non
N° 21	oui	Rémittente	37 ans	41 ans	oui	oui	oui	26 ans (- 11 ans)	généralisées puis partielles complexes	généralisées puis focalisation temporale G	non	non ?
N° 22	oui	Rémittente puis progressive	37 ans	37 ans	oui	oui	oui	45 ans (+ 8 ans)	EME	anomalies diffuses ou focalisation frontale D	non	non
N° 23	oui	Rémittente puis progressive	31 ans	32 ans	non recherchée	oui	oui	52 ans (+ 21 ans)	partielles	Focalisation temporale G	non	oui

IV.3. COMPARAISON AVEC LA LITTÉRATURE

IV.3.1. prévalence

En ce qui concerne la **prévalence**, le taux observé dans notre série à partir d'une population d'environ un millier de patient, apparaît un peu inférieur au taux moyen de 4% habituellement reconnu (189).

Néanmoins, il se superpose avec le chiffre observé dans nombre d'études, notamment pour certaines réalisées à partir de grands échantillons de population de patients souffrant de SEP (19).

De plus, les résultats récemment fournis à partir de la plus grande série de SEP jamais rapportée dans la littérature corroborent également nos impressions avec une prévalence encore plus basse, inférieure à 1%.

Toutefois dans cette étude, la non comptabilisation de tout patient ayant présenté des crises avant le début de la SEP et l'inclusion de patients ne présentant qu'une SEP définie avec certitude est quelque peu surprenante et laisse supposer une sous-estimation.

Il n'est de ce fait pas impossible que la prévalence observée dans notre série, voisine de 1,8%, soit plus proche de la réalité.

IV.3.2 sexe ratio

De façon non surprenante, nous remarquons dans notre série comme dans la littérature, une surreprésentation féminine avec 5 hommes pour 12 femmes, soit un **sexe ratio** légèrement supérieur à 2, chiffre équivalent à celui habituellement observé dans la population globale souffrant de cette affection.

Ceci permet de dire que si la sclérose touche 2 fois plus fréquemment les femmes que les hommes, l'épilepsie compliquant la SEP touche en revanche avec une fréquence égale les individus des deux sexes.

IV.3.3. Fiabilité diagnostique

Au sujet de la **fiabilité du diagnostic de sclérose en plaques** parmi les cas de notre série, la

grande majorité répond aux critères actuellement reconnus définis par Mac Donald.

De façon remarquable, les 3 patients n'y répondant pas sont les seuls porteurs d'une forme primaire progressive.

La relative rareté de ce mode évolutif de SEP dans la genèse de crises épileptiques a d'ailleurs été soulignée à plusieurs reprises.

Dans deux cas, l'absence de mise en évidence d'une distribution oligoclonale au niveau du liquide céphalorachidien en rapport avec la non réalisation d'une rachisynthèse et l'absence de lésions IRM répondant aux critères de Barkhoff dans un troisième, sont à l'origine de cette absence de certitude diagnostique.

Ceci doit tout de même être tempéré par le fait que l'établissement de critères diagnostiques fiables pour les formes primaires progressives ait toujours été une entreprise difficile.

Ceux de MacDonald en particulier, initialement définis dans un but de recherche, apparaissent beaucoup plus adaptés aux formes rémittentes.

IV.3.4. délai d'apparition des crises

Concernant le **délai d'apparition des crises** par rapport au début de la sclérose en plaques, nous n'avons tenu compte pour son calcul que de la date des premières manifestations et non du diagnostic, parfois posé beaucoup plus tardivement (Cas n°10 et 17).

Bien que certains aient pu présenter des crises avant les autres manifestations habituelles (cas n° 1, 6, 21), la grande majorité les présenta après.

Notons qu'aucun stricto sensu ne présenta en même temps les crises épileptiques et les manifestations plus habituelles de sclérose.

Seuls quelques-uns les présentèrent de façon légèrement différée, c'est à dire un ou plusieurs mois après l'apparition des manifestations classiques ce que certains auteurs considérèrent malgré tout comme une survenue simultanée (18).

Dans notre série de 17 patients porteurs d'une épilepsie présumée directement responsable des crises, le délai moyen de survenue des manifestations épileptiques avoisine les **6 ans**, après la survenue des premières manifestations.

IV.3.5. âge moyen d'apparition

L'**âge moyen d'apparition** de la sclérose en plaques est lui voisin de 31 ans et celui des crises épileptiques de ce fait de 37 ans.

Comme dans la plupart des séries de la littérature, les crises survenant plus fréquemment après le début de la sclérose en plaques, l'âge de leur apparition est supérieur de quelques années à celui des premières manifestations de sclérose.

Nous n'avons personnellement relevé qu'une série où cet ordre n'était pas respecté (18).

Dans ce cas, l'inclusion dans une proportion assez importante de patients porteurs d'une épilepsie de l'enfance au sein d'une série de cas limitée, explique facilement ce résultat.

Pour les mêmes raisons, les âges moyens de survenue de la sclérose comme des crises dans nombre d'autres études de la littérature sont souvent plus faibles de quelques années par rapport à nos résultats.

En fait, nous pensons comme nous l'avons proposé, que la présence de crises épileptiques apparaissant incontestablement liée à une autre origine auraient dû conduire à leur exclusion lors de considérations statistiques.

IV.3.6. type de crises

Sémiologiquement, les crises observées parmi notre série de patients étaient le plus fréquemment de **type partielles** avec 11 cas: 5 patients ne développaient que des crises partielles alors que 6 pouvaient aussi présenter des épisodes de généralisation.

L'un d'eux présentait aussi de façon intercurrente des épisodes d'états de mal partiels complexes.

5 patients ne présentaient que des crises à expression généralisée.

Un patient enfin, ne présenta que deux épisodes d'états de mal épileptique généralisé convulsif.

Ces résultats apparaissent donc en accord avec ceux de la littérature que nous ne redétaillerons pas.

Rappelons simplement qu'à condition d'une classification satisfaisante des crises, en utilisant par exemple les recommandations fournies par la ligue internationale de lutte contre l'épilepsie, les crises à point de départ focalisées apparaîtraient comme les plus fréquemment rencontrées (15, 20, 21, 25, 26, 31, 39, 51).

Cette constatation se trouve encore renforcée chez 3 de nos 5 patients ne présentant que des crises généralisées, par la présence lors de leurs enregistrements d'anomalies focalisées qui renforcent encore l'idée d'une origine localisée et par la même la **nature partielle des crises** liées à la sclérose en plaques.

IV.3.7. caractéristiques électro-encéphalographiques

A ce sujet, les caractéristiques électroencéphalographiques de notre série laissent ressortir sur la quinzaine de cas où de telles données ont pu être obtenues, une nette prédominance d'anomalies asymétriques ou focalisées, puisque 73 % en présentent.

Si le caractère extrêmement labile des anomalies a été souligné lors de la revue de la littérature, le manque d'exams de contrôle lors du suivi de nos patients ne nous a pas permis d'observer de franches modifications que dans 4 cas (cas n°14, cas n°16, cas n°21, cas n°22).

Concernant leur nature enfin, comme dans la plupart des articles, aucune spécificité n'est apparue dans notre échantillon. Nous n'avons en particulier pas observé de PLEDs.

IV.3.8. Profil évolutif et pronostic

Parmi notre série de cas où l'épilepsie semble pouvoir directement mise en relation avec le développement de la sclérose en plaques, nous avons pu recueillir des informations assez complètes sur la fréquence des crises, les traitements reçus et par la même le profil évolutif de l'épilepsie dans la très grande majorité (16 cas).

De façon remarquable nous remarquons qu'au cours de leur suivi, 5 cas soit près d'un tiers des patients de notre série, n'a présenté qu'une ou deux crises épileptiques (cas n°1, cas n°3, cas n°4, cas n°8, cas n°10), pour lesquelles un traitement antiépileptique ne fut débuté que dans 2 cas (cas n°1 et cas n°3) mais suivi avec une observance correcte dans seulement un cas (cas n°3).

Par ailleurs, parmi l'ensemble des patients chez qui un traitement fut débuté, un contrôle facile grâce à une monothérapie fut observé dans 5 cas (cas n°3, cas n°14, cas n°16, cas n°18, cas n°19).

Au total une absence de nécessité de traitement ou un contrôle aisé des crises sous monothérapie fut relevé dans plus de la moitié des cas (56,25%), (cas n°1, cas n°3, cas n°4, cas n°8, cas n°10, cas n°14, cas n°16, cas n°18, cas n°19).

Pour le reste, une équilibration difficile des crises épileptiques fut relevée chez moins d'un tiers (31,25%), (Cas n°6, Cas n°9, Cas n°17, Cas n°21, Cas n°23).

2 patients enfin soit 12,5% présentèrent des états de mal répétés parfois favorisés par une hyperthermie et étant survenus dans un contexte d'altérations cognitives (2/16).

CHAPITRE V : CONCLUSION

A l'issue de ce travail, les données concernant notre série de patients apparaissent globalement en accord avec celles fournies par la littérature.

La sclérose en plaques est bien une cause potentielle d'épilepsie qu'il est nécessaire de garder à l'esprit surtout chez le sujet jeune.

Les crises surviendraient avec une fréquence égale chez les individus des deux sexes.

Elles sont le plus fréquemment de type partiel avec ou sans généralisation secondaire.

Bien qu'elles puissent précéder ou accompagner les autres manifestations habituelles de sclérose en plaques, elles surviennent le plus souvent après le début de la maladie avec un délai moyen de 6 ans et avant l'âge de 40 ans.

Sémiologiquement, aucun type particulier de crise n'est attendu.

D'un point de vue physiopathologique, la théorie de la position anatomique de la plaque prédomine : en position juxta-corticale, une lésion peut constituer un foyer épileptogène.

Sur le plan paraclinique, aucune caractéristique électro-encéphalographique ne se dégage ; seule la labilité des anomalies est à signaler.

Au niveau radiologique en revanche, l'IRM est apparue et demeure un apport majeur dans la compréhension des crises puisqu'elle a permis de démontrer la responsabilité directe de plaques dans la genèse de crises.

Concernant la thérapeutique, aucune molécule n'est spécifique.

Le plus souvent, leur réponse au traitement est bonne et leur pronostic favorable, les crises ne survenant que sur une durée limitée.

Dans certains cas cependant, les crises peuvent persister malgré traitement et évoluer sur un mode chronique.

Plus rarement enfin, elles peuvent survenir dans un contexte de détérioration des fonctions

cognitives et s'associer alors volontiers à la survenue d'états de mal. Le pronostic est alors mauvais.

Sur le plan du diagnostic différentiel, celui-ci doit principalement se faire avec l'ensemble des autres manifestations paroxystiques liées à la SEP, en premier lieu desquels figurent les épisodes de dystonies paroxystiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LEUBE W.

Über multiple inselförmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks.
Dtsch Arch Klin Med, 1871, 8 : 1-5.

2. BERGER A.

Eine Statistik über 206 Fälle von Multiple Sklerose.
Jb Psychiatr Neurol, 1905, 25 : 168-188.

3. PATRICK H.T.

Jacksonian fits in multiple sclerosis.
J Nerv and Ment Dis. 1918 : 47 : 176.

4. WILSON SAK, MAC BRIDE HJ.

Epilepsy as a symptom of disseminated sclerosis.
J Neurol Psychopath, 1925, 6 : 91-103.

5. NATTRASS FJ.

A note on three cases of disseminated sclerosis associated with epilepsy.
J Neurol Psychopath, 1926, 7 : 139.

6. BAU-PRUSSAK S, PRUSSAK L.

Über epileptische Anfälle bei der Multiple Sklerose.
Z Ges Neurol Psychiat, 1929, 122 : 510-524.

7. GUILLAIN G, MOLLARET P.

Les crises épileptiques jacksoniennes ou généralisées au début de la sclérose en plaques.
Bull Acad Méd (Paris), 1936, 155 : 620-631.

8. STORRÖNG GE.

Epilepsie und Multiple sklerose. Zugleich ein Beitrag zur Differentialdiagnose der Epilepsie.
Arch Psychiat Nervenkr, 1940, 112 : 45-49.

9. BRONISCH FW, RAUCH HJ.

Zur Pathogenese der epileptischen Anfälle bei multipler Sklerose.
Dtsch Z Nervenkr, 1947, 158 : 322-344.

10. MÜLLER R.

Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology, course and prognosis.
Acta med scand, 1949, 133 (Suppl) : 222 : 1-214.

11. CARTER S, SCIARRA D, MERRIT HN.

The course of multiple sclerosis as determined by autopsyproven cases.

Ass Res nerv Dis Proc, 1950, 28 : 471-511.

12. FUGLSANG-FREDERIKSEN V, TYGESEN P.

Seizures and psychopathology in multiple sclerosis. An encephalographic study. Discussion of pathogenesis.

Acta psychiatr neurol Scand, 1952, 27 : 17-41.

13. LINDSTRÖM PA.

Ventricular displacement and electroencephalographic focus in multiple sclerosis.

Arch Neurol Psychiat (Chic.), 1953, 70 :254-259.

14. HAMLIN PG.

Convulsive states and multiple sclerosis : report of a case.

Ann. Intern Med 1955, 42 : 201-205.

15. DRAKE WE, MACRAE D.

Epilepsy in multiple sclerosis.

Neurology (Minneap.), 1961, 11 : 810-816.

16. BROWNELL B., HUGUES J.T.

The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1962 ; 25 : 315-20.

17. LUMSDEN CE.

The neuropathology of multiple sclerosis. In :

Vinken PJ, Bruyn GW, editors. Handbook of clinical neurology.

Amsterdam : North-Holland, 1970, 9 : 217-309.

18. KINNUNEN E., WIKSTROM J.

Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis.

Epilepsia 1986 ; 27 (6) : 729-733.

19. GHEZZI A., MONTANINI R., BASSO P.F., MASSIMO E., CAZZULLO C.L.

Epilepsy in multiple sclerosis.

Eur Neurol 1990 ; 30 : 218-223.

20. KERMODE AG, THOMPSON AJ, TOFTS P, MAC ANUS DG, KENDALL BE, KINGSLEY DP.

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 : 1477-1489.

21. HOMPSON A.J., KERMODE A.G., MOSELEY I.F., MACMANUS D.G., MCDONALD W.I.

Seizures due to multiple sclerosis : seven patients with MRI correlations.

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1993 ; 56 : 1317-1320.

22. MOREAU T., SOCHURKOVA D., LEMESLE M., MADINIER G., BILLIAR T., GIROUD M., DUMAS R.

Epilepsy in patients with multiple sclerosis : radiological-clinical correlations.

Epilepsia 1998 ; 39 (8) : 893-896.

23. OLAFSSON E., BENEDIKZ J., HAUSER W.A.

Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis : a population-based study in Iceland.
Epilepsia 1999 ; 40 (6) : 745-747.

24. RAICEVIC R., JOVICIC A., MAGDIC B., DJORDJEVIC D., CEDIC V., MARKOVIC L.J.

Multiple sclerosis and epilepsy.
Vojnosanit Pregl 1999 ; 56 (3) : 321-325. [Abstract]

25. NYQUIST P.A., CASCINO G.D., RODRIGUES M.

Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998.
Mayo Clin Proc 2001 ; 76 : 983-986.

26. SOKIC D.V., STOJSAVLJEVIC N., DRULOVIC J., DUJMOVIC I., MESAROS S., ERCEGOVAC M., PERIC V., DRAGUTINOVIC G., LEVIC Z.

Seizures in multiples sclerosis.
Epilepsia 2001 ; 42 (1) : 72-79.

27. TROUILLAS P., COURJON J.

Epilepsy with multiple sclerosis.
Epilepsia (Amst.) 1972 ; 13 : 325-333.

28. HOPF HC, STAMATOVIC AM, WAHREN W.

Die cerebralen anfälle bei multipler sklerose (cerebral fits in multiple sclerosis).
Z Neurol 1970 ; 198 : 256-279.

29. SPATT J, CHAIX R, MAMOLI B.

Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis.
J Neurol, 2001, 248 (1) : 2-9.

30. BOUDIN G., MASSON S., VACHERON-BAGLIN F., DESIGNOLLE L.

A propos de deux observations anatomo-cliniques de sclérose en plaques ayant présenté des crises épileptiques.
Rev neurol (Paris) 1965 ; 113 : 267-268.

31. CENDROWSKI W., MAJKOWSKI J.

Epilepsy in multiple sclerosis.
Journal of the neurological sciences 1972 ; 17 : 389-398.

32. LINDEGARD B.

Diseases associated with multiple sclerosis and epilepsy.
Acta Neurol Scand. 1985 ; 71 : 267-277.

33. CONOMY JP, SCHIFFER RB.

Epilepsy in multiple sclerosis : an electroencephalographic and clinical analysis of 15 cases.
J Neurol 1988 ; 235 (suppl 1) : 65.

34. BUTTNER T., HORNIG C.R., DORNDORF W.

Multiple sclerosis and epilepsy : an analysis of 14 case histories

Nervenarzt 1989 ; 60 (5) : 262-267. [Abstract]

35. ENGELSEN BA, GRONNING M.

Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated ?

Seizure 1997, 6 : 377-382.

36. TESTEMBASI K., GARGANIS K., OROLOGAS A., MILONAS I.

Multiple sclerosis and epileptic seizures.

Neurological sciences 1997, 150 (Suppl), 118-119.

37. BOUDOURESQUES J., KHALIL R., ALI CHERIF A., POUGET J., TABET P., REYNAUDA., BOUDOURESQUES G.

Epilepsie et sclérose en plaques.

Rev Neurol (Paris) 1975, 131 10, 729-735.

38. ZAVALISHIN I.A., NEVSKAIA O.M.

Epileptic seizures in multiple sclerosis patients.

Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1984 ; 84 (6) : 868-871. [Abstract]

39. BISERNI P., PUGNETTI L., MENDOZZI L., FINI M., CAPUTO D.

Epilepsy in multiple sclerosis.

Journal of the neurological sciences 1997 ; 150 : 590-591.

40. COURJON J., TROUILLAS P.

L'épilepsie dans la sclérose en plaques.

La presse médicale 1971 ; 43 : 79.

41. ERIKSSON M., BEN-MENACHEM, ANDERSEN O.

Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis.

Multiple sclerosis, 2002, 8 : 495-499.

42. MATTHEWS WB.

Tonic seizures in disseminated sclerosis.

Brain, 1958, 81 : 193-206.

43. EKBOM K.A., WESTERBERG C.E., OSTERMANN P.O.

Focal sensory-motor seizures of spinal origin.

Lancet 1968 ; 67.

44. OSTERMANN PO, WESTERBERG CE.

Paroxysmal attacks in multiple sclerosis.

Brain, 1975, 98 : 189-202.

45. BAYKOUSHEV S, DINCHEVA S, STOYANOV S.

Multiple sclerosis combined with other neurologic disorders.

Folia Medica 1986 ; 28 (4) : 18-20.

46. SPATT J, GOLDENBERG G, MAMOLI B.

Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis.
Epilepsia 1994, 35 (6) : 1342-1345.

47. PAGES M., ONDZE B., BLARD J.M.
Sclérose en plaques bénigne à début infantile.
Rev Neurol (Paris) 1994 ; 150 (2) : 155-156.

48. COMMISSION OF CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1981).
Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.
Epilepsia 1981, 22 : 489-501.

49. COMMISSION OF CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1985)
Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes.
Epilepsia 1985, 26 :268-278.

50. COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1993).
Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy.
Epilepsia 1996, 34 :592-596.

51. BERTOL V., GROS M.B., ARA J.R., USON M., PEREZ M.I., OLIVEROS A.
Multiple sclerosis as a cause of partial complex epilepsy.
Rev Neurol 1997 ; 25 (137) : 78-79. [Abstract]

52. MAINGUENEAU F, HONNORAT J, ISNARD J, TOMMASI-DAVENAS C, DEREIX L, NIGUOGHOSSIAN N, TROUILLAS P.
Sclérose en plaques et état de mal épileptique partiel non convulsif.
Neurophysiologie clinique 1999 ; 29 (6) : 463-472.

53. BOUDIN G, MASSON S, VACHERON-BAGLIN F, DESIGNOLLE L.
A propos de deux observations anatomo-cliniques de sclérose en plaques ayant présenté des crises épileptiques.
Rev neurol (Paris), 1965, 113 :267-268.

54. HESS DC, SETHI KD.
Clinical case report : epilepsy partialis continua in multiple sclerosis.
Intern J Neuroscience 1990 ; 50 : 109-111.

55. SPATT J., GOLDENBERG G., MAMOLI B.
Epilepsia partialis continua in multiple sclerosis.
Lancet 1995 ; 345 : 658-659.

56. KOZHEVNIKOV A Ya.
A particular type of cortical epilepsy (epilepsia corticalis sive partialis continua). In :
Andermann F, Ed. Chronic encephalitis and epilepsy. Boston : Butterworth-Heinemann,
1991 : 245-262.

57. JUUL-JENSEN P, DENNY-BROWN D.

Epilepsia partialis continua.
Arch Neurol 1966, 15 : 563-578.

58. PRIMAVERA A, GIANELLI MV, BANDINI F.

Aphasic status epilepticus in multiple sclerosis.
Eur Neurol 1996 ; 36 :374-377.

59. DEVERE TR, TROTTER JL, CROSS AH.

Acute aphasia in multiple sclerosis.
Arch Neurol 2000 ; 57 : 1207-1209.

60. SMITH B.J., ELISEVICH K.

Surgical treatment of intractable epilepsy attributable to multiple sclerosis.
Neurology 1998 ; 51 : 606-608.

61. NEWMAN P., SAUNDERS M.

Unique case of musicogenic epilepsy.
Arch Neurol 1980 ; 37 : 244-245.

62. CENDROWSKI W.

Temporary chromatopsia and alternate umbropsia in multiple sclerosis.
Schweiz Arch Neurol Psychiatr, 1990, 141 : 17-20.

63. CELESIA G.G., MESSERT B., MURPHY M.J.

Status epilepticus of late adult onset.
Neurology 1972 ; 22 : 1047-1055.

64. MAC ALPINE D, COMPSTON ND, LUMSDEN CE.

Multiple sclerosis, Livingston ed, London, 1965.

65. PORECHA HP, REILLY EL.

Clinical correlations of periodic lateralized discharges.
Clin Electroencephalogr 1977 ; 8 : 191-202.

66. ROSIER M.P., GIL R., NEAU J.P.

Association état de mal épileptique et sclérose en plaques : un suivi de 7 ans.
La presse médicale 1998 ; 27 ; n°34 : 1734.

67. SCHOLTES FB, RENIER WO, MEINARDI H.

Generalized convulsive status epilepticus : causes, therapy, and outcome in 346 patients.
Epilepsia 35 : 1104-1112.

68. TRINKA E, UNTERBERGER I, LUEF G, BENKE T, BERGER T, BAUER G.

Acute aphasia in multiple sclerosis.
Arch Neurol 2001 ; 58(1) : 133-134.

69. GASTAUT H.

Classification of status epilepticus.
In : F Clifford-Rose Editor, Research Progress in Epilepsy.
London : Pitman (1983), 39-45.

70. MATTHEWS W.B.

Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975 ; 38 : 617-623.

71. KESSELRING J.

Paroxysmal phenomena in multiple sclerosis.
Schweiz Med Wochenschr 1985 ; 115 (30) : 1054-1059. [Abstract]

72. TRUYEN L, BARKHOF F, FREQUIN STFM, POLMAN CH, TOBI H.

Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis : a case control study.
Implications for treatment trials with 3-4 aminidopyridine.
Multiple Sclerosis 1996, 1 :213-217.

73. HIRSCH H.E, PARKS, M.E.

Na⁺ and K⁺ dependent adenosine triphosphate changes in multiple sclerosis plaques.
Ann Neurol 1983, 13 : 658-663.

74. STHAL W.L.

Na-K-ATPase : function, structure and conformation.
Ann Neurol 1984 ; 16 (suppl), 121-127.

75. CHABOLLA DR, MOORE JL, WESTMORELAND BF.

Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996 ; 98 : 5-8.

76. GARCIA-ASENSIO S., LOPEZ DEL VAL J., BARRENA R., GUELBENZU S., MAZAS L.

Epilepsy as the first sign of multiple sclerosis.
Rev Neurol 1997 ; 25 (137) : 80-83.

77. KIEBURTZ K, RICOTTA JJ, MOXLEY RT.

Seizures following carotid endarterectomy.
Arch. Neurol, 1990, 47 : 568-570.

78. LYCKE J, WICKKELSO C, BERGH A.C, JACOBSSON L, ANDERSEN D.

Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime.
Eur Neurol, 1993, 33 :163-167.

79. HANEMANN CO, KLEINSCHMIDT A, REINFERBERGER G, FREUND HJ, SEITZ RJ.

Balo's concentric sclerosis followed by MRI and positron emission tomography.
Neuroradiology, 1993, 35 : 578-580.

80. CHATRIAN G.E, SHAW C.M, LEFFMAN H.

The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG : an electroencephalographic, clinical and pathological study.
Electroenceph Clin Neurophysiol, 1964, 17 : 177-193.

81. BOUDOURESQUES J., KHALIL R., ROGER J., PELISSIER J.F., DELPUECH F., TAFANI B., ALI CHERIF A., BOUDOURESQUES G.

Etat de mal épileptique et sclérose en plaques.

Rev.Neurol. (Paris) 1980 ; 136, 11 : 777-782.

82. ZEIFERT M.

The electroencephalogram of multiple sclerosis ; review of the litterature and analysis of 34 cases.

Arch. Neurol. Psychiat. (Chic), 1948, 60 : 376- 387.

83. PAKALNIS A., DRAKE M.E., DADMEHR N., WEISS K.

Evoked potentials and EEG in multiple sclerosis.

Electroencephalography and clinical neurophysiology 1987 ; 67 : 333-336.

84. ASHWORTH B, EMERY V .

Cerebral dysrhythmia and disseminated sclerosis.

Brain, 1963, 86 : 173-188.

85. AUWERBUCH GI, VERMA NP.

Periodic lateralized epileptiform discharges in a patient with definite multiple sclerosis.

Clin Electroencephalogr 18 : 38-40.

86. LUKES SA, CROOKS LE, AMINOFF MD, KAUFMAN L, PAVITCH HS, MILLS C, NORMAN D.

Nuclear magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.

Ann Neurol, 1983, 13 : 592-601.

87. ORMEROD IEC, MILLER DH, MAC DONALD WI, BOULAY EPGH, RUDGE P, KENDALL BE, MOSELEY IF.

The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions : aquantitative study.

Brain 1987, 110 : 1579-1616.

88. JHONSON MA, LI DKB ; BRYANT DJ, PAYNE JA.

Magnetic resonance imaging : serial observations in mutiple sclerosis.

AJNR 1984 ; 45 : 495-499.

89. WILLOUGHBY EW, GROCHOWSKI E, LI DKB, OGER J, KASTRUKOFF LF, PATY DW.

Serial magnetic resonance scanning in mutiple sclerosis : a prospective study in relapsing patients.

Ann Neurol 1989, 25 :43-49.

90. KOOPMANS R.A., LI D.K.B., OGER J.J.F., MAYO J., PATY D.W.

The lesion of multiple sclerosis : imaging of acute and chronic stages.

Neurology 1989 ; 39 : 959-963.

91. MILLER DH, BARKHOF F, BERRY I, KAPPOS L, SCOTTI G, THOMPSON AJ.

Magnetic resonance imaging in monitoring the treatement of multiple sclerosis : concerted action guidelines.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991, 54 : 683-688.

92. MILLER DH, ALBERT PS, BARKHOF F.

Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis.

Ann Neurol 1996, 39 : 6-16.

93. FAZEKAS F., BARKHOF F., FILIPPI M., GROSSMAN RI., LI DKB., MCDONALD WI., MCFARLAND HF., PATY DW., SIMON JH., WOLINSKY JS., MILLER DH.

The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. Neurology 1999 ; 53 : 448-456.

94. MAC DONALD WI.

Diagnostic methods and investigation in multiple sclerosis.

In : Mc Alpine's Multiple sclerosis.

London, Churchill Livingstone 1998, 252-267.

95. KIDD D., BARKHOF F., MCCONNELL R., ALGRA P.R., ALLEN I.V., REVESZ T.

Cortical lesions in multiple sclerosis.

Brain 1999 ; 122 : 17-26.

96. MILLER DH, BARKHOF F, NAUTA JJ.

Gadolinium enhancement increases the sensitivity of IRM in detecting disease activity in multiple sclerosis.

Brain 1993 ; 1077-1094.

97. BARKHOF F, FILIPPI M, MILLER DH, SCHELTENS P, CAMPI A, POLMAN CH.

Comparison of IRM criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.

Brain, 1997, 120 : 1259-1264.

98. ROVARIS M, YOUSRY T, CALORI G, FESL G, VOLTZ R, FILIPPI M.

Sensitivity and reproducibility of fast-FLAIR, FSE and TGS sequences for the MRI assessment of brain lesion load in multiple sclerosis. A preliminary study.

J Neuroimaging, 1997, 7 : 98-102.

99. HOROWITZ S.W., MERCHUT M., FINE M., AZAR-KIA B.

Complex partial seizure-induced transient MR enhancement.

J comput Assist Tomogr 1992 ; 16 : 814-816.

100. LEE TH, CHEN SS, SU SL, YANG SS.

Baclofen intoxication : report of four cases and reviews of a literature.

Clin Neuropharmacol 1992 ; 15 : 56-62.

101. YAFFE K, FERRIERO D, BARKOVICH AJ, ROWLEY H.

Reversible MRI abnormalities following seizures.

Neurology 1995 ; 45 : 104-108.

- 102. DUNCAN J.S.**
Imaging and epilepsy.
Brain 1997 ; 120 : 339-377.
- 103. MURILLO M.J., ALADRO Y., MOMPEO B., RAMIREZ J.A., RODRIGUEZ F., CALLICO A., NAVARRO B., CUBERO A.**
Epileptic crisis and multiple sclerosis : anatomo-clinical correlation.
Rev Neurol 1999 ; 29 (6) : 508-510. [Abstract]
- 104. DUVERNOY HM, DELON S, VANSN SON JL.**
Cortical blood vessels of the human brain.
Brain Res Bull 1981, 7 : 519-579.
- 105. VIAL T, DESCOTES J.**
Clinical toxicity of the interferons.
Drug Safety 1994 ; 10 : 115-150.
- 106. POLMAN C.H., MILLER D.H., MCDONALD W.I., THOMPSON A.J.**
Treatment recommendations for interferon-beta in multiple sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 ; 67 : 561-564.
- 107. MUNSCHAUER F.E., KINKEL R.P.**
Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.
Clin Ther 1997 ; 19 : 883-893.
- 108. ROTAHER AZS, PRIOR PF, BURTON AC.**
Central nervous system toxicity of interferon.
Br J Cancer, 1983, 47 : 419-422.
- 109. COMPSTON A.**
Beta-interferon and multiple sclerosis : not a final solution to the problem.
British journal of hospital medicine 1995 ; 53 (11) : 547-551.
- 110. JACOBS L.D., COOKFAIR D.L., RUDICK R.A., HERNDON R.M., RICHERT J.R., SALAZAR A.M., FISCHER J.S., GOODKIN D.E., GRANGER C.V., SIMON J.H., ALAM J.J., BARTOSZAK D.M., BOURDETTE D.N., BRAIMAN J., BROWNSCHIEDLE C.M., COATS M.E., COHAN S.L., DOUGHERTY D.S., KINKEL R.P., MASS M.K., MUNSCHAUER FE, PRIORE R.L.PULLICINO P.M., SCHEROKMAN B.J., WEINSTOCK-GUTTMAN B., WHITHAM R.H., THE MULTIPLE SCLEROSIS COLLABORATIVE RESEARCH GROUP (MSCRG)**
Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis.
Ann Neurol 1996 ; 39 : 285-294.
- 111. SENO H., INAGAKI T., ITOGA M., MIYAOKA T., ISHINO H.**
A case of seizures 1 week after cessation of interferon-beta therapy.
Psychiatry and Clinical Neurosciences 1999 ; 53 : 417-420.
- 112. BOCCI V.**
Central nervous system toxicity of interferons and others cytokines.

Journal of biologicals regulators and homeostatic agents, 1988, 2 : 107-118.

113. IAFFAIOLI RV, FIORENZA L, D'AVINO M, FRASCI G, LA MURA G.

Neurotoxic effects of long term treatment with low-dose alpha 2B interferon.

Current therapeutic research 1990, 48 : 403-408.

114. SMEDLEY H, KATRAK M, SIKORA K.

Neurological effects of recombinant human interferon.

Br Med J, 1983, 286 : 262-264.

115. MERIMSKY O, CHAITCHIK S.

Neurotoxicity of inteferon alpha.

Anticancer Drugs 1992, 3 :567-570.

116. QUESADA JR, TALPAZ M, RIOS A, KURZROCK R, GUTTERMAN J.

Clinical toxicity of interferons in cancer patients.

J Clin Oncol, 1986, 4 : 234-243.

117. OBRECHT R, OKHOMINA FOA, SCOTT DF.

Value of EEG in acute confusional state.

J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1979, 4 : 75.

118. JANSSEN HLA, BERK L, VERMEULEN M, SCHALM SW.

Seizures associated with low-dose of alpha-interferon.

Lancet, 1990, 336 : 1580.

119. YAMADA Y, SAWADA Y, KAWAKAMI J, NAKAMURA K, IGA T.

Drug-induced neuropsychiatric disorders : interferon-alpha and seizures.

Yakkyoku, 1991, 42 : 91-97.

120. MORRIS DJ.

Adverse effects and drug interactions of clinical importance with antiviral drugs.

Drugs Saf., 1994, 10 :281-291.

122. WOYRANOWSKI M, SOCHA J.

Seizures in children during interferon alpha therapy.

J hepatol, 1997, 26 : 956-957.

123. GUPTA G., MORTON C.A., WHITEHURST C., MOORE J.V., MACKIE R.M.

Seizures associated with interferon-beta treatment of cutaneous malignancies.

British Journal of Dermatology 1999 ; 141 : 350-392.

124. CALVET ML, GRESSER I.

Interferon enhances the excitability of cultured neurons.

Nature, 1979, 178 : 558-560.

125. VALENTINI P., MARIOTTI P., NGALIKPIMA C.J., ANGELONE D.F., RANNO O.

Seizures in an interferon-treated child.

Digest Liver Dis 2001 ; 33 : 363-365.

- 126. METERS CA, SCHEIBEL RS, FORMAN AD.**
Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha.
Neurology, 1991, 41 : 672-676.
- 127. DE SARRO GB, MASUDA Y, ASCIOTI C, AUDINO MG, NISTICO G.**
Behavioral and EEG spectrum induced by intracerebral infusion of interferons and interleukin-2 in rats are antagonized by naloxone.
Neuropharmacology, 1990, 29 : 167-179.
- 128. BENDER CM, MONTI EJ, KERR ME.**
Potential mechanisms of interferon neurotoxicity.
Cancer Prac, 1996, 4 : 35-39.
- 129. SHAKIL AO, DI BISCEGLIE AM, HOOFNAGLE JH.**
Seizures during alpha interferon therapy.
J Hepatol, 1996, 24 : 48-51.
- 130. GUYER DR, TIEDERMAN J, YANNUZZI LA, SLAKTER JS, PARKE D, KELLEY J.**
Interferon associated retinopathy.
Arch Ophthalmol 1993, 111 : 350-356.
- 131. ABARBANEL J, HERISHANU Y, FRISHER S.**
Encephalopathy associated with baclofen.
Ann Neurol, 1985, 17 : 617-618.
- 132. HORMES JT, BENARROCH EE, RODRIGUEZ M, KLASS DW.**
Periodic sharp waves in baclofen-induced encephalopathy.
Arch Neurol, 1988, 45 : 814-815.
- 133. POLMAN CH, BERSTELMANN FW, VAN LOENEN AC, KOETSIER JC.**
4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis : long term efficacy and safety.
Arch Neurol, 1994, 51 : 292-296.
- 134. ZAK R., SOLOMON G., PETITO F., LABAR D.**
Baclofen-induced generalized nonconvulsive status epilepticus
Ann Neurol 1994 ; 36 : 113-114.
- 135. LEE TH, CHEN SS, SU SL, YANG SS.**
Baclofen intoxication : report of four cases and review of the literature.
Clin Neuropharmacol, 1992, 15 : 56-62.
- 136. KOFLER M, LEIS AA.**
Prolonged seizure activity after baclofen withdrawal.
Neurol 1992 ; 42 : 697-698.
- 137. TERRENCE CF, FROMM GH.**
Complications of baclofen withdrawal.
Arch Neurol 1981 ; 38 : 588-589.

138. MOTT D, BRAYDON A, LEWIS D, WILSON W.

Baclofen has a epileptic effect in the rat dentate gyrus.

J Pharmacol Exp Ther 1989 ; 249 :721-725.

139. AL BUNYAN M, OGUNNIYI A.

Incidental cerebral venous thrombosis in a patient with multiple sclerosis.

J Neurol Sci 1997 ; 149 : 191-194.

140. ALBUCHER JF, VUILLEMIN-AZAIS C, MANELFE C, CLANET M, GUIRAUD-CHAUMEIL B, CHOLLET F.

Cerebral thrombophlebitis in three patients with probable multiple sclerosis.

Cerebrovasc Dis 1999 ; 9 : 298-303.

141. AIDI S, CHAUNU MP, BIOUSSE V, BOUSSER MG .

Changing pattern of headache pointing to cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high-dose corticosteroids.

Headache 1999 ; 39 : 559-564.

142. DE BRUIJN SFTM, STAFM J, KOOPMAN MMW, VANDENBROUCKE JP.

Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions BMJ 1998, 316 :589-592.

143. BOUSSER MG, ROSS RUSSELL RR.

Cerebral Venous Thrombosis.

London : WB Saunders ; 1997.

144. MALANGA GA, GANGEMI E.

Intracranial venous thrombosis in a patient with multiple sclerosis.

Am J Phy Med Rehabil 1994 ; 73 : 283-285.

145. STADLER C, VUADENS PH, DEWARRAT A.

Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and steroids in two patients with multiple sclerosis.

Rev neurol (Paris) 2000 ; 156 : 2, 155-159.

146. VANDENBERGHE N, DEBOUVERIE M, ANXIONNAT R, CLAVELOU P, BOULY S, WEBER M.

Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis.

Eur J Neurol, 2003, 10 : 63-66.

147. LASSMANN H.

Pathology of multiple sclerosis.

In : Compston A, Ebers G, Lassmann H, Mc Donald I, Matthews B, Wekerle H .

Mc Alpine's Multiple sclerosis.

London : Churchill Livingstone, 1998 ; 323-357.

148. RAINE CS.

The neuropathology of multiple sclerosis.

In : Raine CS, Mac Farland HF, Tourtelotte WW. Multiple sclerosis : clinical and pathogenic

basis.

London : Chapman and Hall medical 1997 ; 151-170.

149. WAKEFIELD AJ, MORE LJ, DIFFORD J, MAC LAUGHLIN JE.

Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis.

J Clin Pathol 1994 ; 47 : 129-133 .

150. INIGUEZ C., MAURI J.A., TEJERO C., LARRODE P., MORALES F.

Seizures dues to multiple sclerosis.

Journal of the neurological sciences 1997 ; 150 : 590-591.

151. HAUSER WA.

Should people be treated after a first seizure ?

Neurol 1986 ; 43 : 1287-1288.

152. HART RG, EASTON JD.

Seizure recurrence after a first, unprovoked seizure.

Arch Neurol 1986 ; 43 : 1289-1290.

153. ESPIR M.L.E., MILLAC P.

Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1970 ; 33 : 528-531.

154. KING DW, OLIVIER A, SPENCER SS, WYLLIE E .

Postscript : exclusional criteria.

In Engel J Jr, ed Surgical treatment of the epilepsies, 2nd edition .

New-York : Raven press, 1993 : 119-122.

155. GOTTWALD W.

Paroxysmal syndromes in multiple sclerosis.

Munch Med Wochenschr 1976 ; 118 : 983-986. [Abstract]

156. BLEISTEIN J., JERUSALEM F.

Paroxysmal phenomena in multiple sclerosis.

Nervenarzt 1985 ; 56 (8) : 440-441. [Abstract]

157. FROMONT A., MOREAU T.

Manifestations paroxystiques rencontrées dans la sclérose en plaques.

Neurosciences. Sclérose en plaques 2002 ; 8 : 12-17.

158. ZELDOWICZ L.

Paroxysmal motor manifestations of multiple sclerosis.

Canad Med Ass, 1961, 84 : 937-941.

159. JOYNT R.J., GREEN D.

Tonic seizures as a manifestation of multiple sclerosis.

Arch Neurol 1962 ; 6 : 293-299.

160. LANCE JW.

Sporadic and familial varieties of tonic seizures.

J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1963, 26 : 51-59.

161. HARRIS W.

Rare forms of paroxysmal trigeminal neuralgia and their relation to disseminated sclerosis.
Brit Med J, 1950, 2 : 1015-1019.

162. ESPIR M.L.E., WATKINS S.M., SMITH H.V.

Paroxysmal dysarthria and other transient neurological disturbances in disseminated sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1966 ; 29 : 323.

163. CASTAIGNE P., CAMBIER J., MASSON M., BRUNET P., LECHEVALLIER B., DELAPORTE P., DEHEN H.

Les manifestations motrices paroxystiques de la sclérose en plaques.
La presse médicale 1970 ; 44 : 1921-1924.

164. KUROIWA Y., SHIBASAKI H.

Carbamazepine for tonic seizure in multiple sclerosis.
Lancet 1967 ; 116.

165. GUILLAIN G., ALAJOUANINE T., BERTRAND J., GARCIN R.

Sur une forme anatomo-clinique spéciale de neuro-myélite optique névrotique aiguë avec crises toniques tétanoïdes
Ann Médecine 1928, 1 : 24-57.

166. VOICULESCU V., PRUSKAUER-APOSTOL B., ALECU C.

Treatment with acetazolamide of brain-stem and spinal paroxysmal disturbances in multiple sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975 ; 38 : 191-193.

167. KAHN O.A.

Treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis with bromocriptine.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995 ; 58 : 253.

168. SAKURAI M., KANAZAWA I.

Positive symptoms in multiple sclerosis : their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine.
Journal of the neurological sciences 1999 ; 162 : 162-168.

169. SHIBASAKI H., KUROIWA Y.

Painful tonic seizures in multiple sclerosis
Arch Neurol 1974 ; 30 : 47-51.

170. GATTO EM, ZURRU MC, RUGILO C.

Medullary lesion and unusual bilateral paroxysmal dystonia in multiple sclerosis.
Neurology, 1996, 46 : 847-848.

171. VERHEUL GAM, TYSEN CC.

Multiple sclerosis occurring with paroxysmal dystonia.
Mov Disord, 1990, 5 :352-355.

- 172. MAIMONE D, REDER AT, FINOCCHIARO F, RECUPERO E.**
Internal capsule plaque and tonic spasm in multiple sclerosis.
Arch Neurol, 1991, 48 : 427-429.
- 173. BURGHERA JA, CATALA J, CASANOVA B.**
Thalamic demyelination and paroxysmal dystonia in multiple sclerosis.
Mov Disord, 1991, 6 : 379-381.
- 174. LUGARESI A, UNCINI A, GAMBI D.**
Basal ganglia involvement in multiple sclerosis with alternating side paroxysmal dystonia.
J Neurol, 1993, 240 : 257-258.
- 175. WATSON CP, CHIU M.**
Painful tonic seizures in multiple sclerosis : localisation of a lesion.
Can J Neurol Sci, 1979, 6 : 359-361.
- 176. KREINDLER A, CARDA M, PETRESCO AR, BOTES MI.**
Considérations sur l'étiopathogénie des crises toniques dans l'encéphalomyélite disséminée.
Revue Neurol, 1962, 107 : 353-369.
- 177. TWOMEY J.A., ESPIR M.L.E.**
Paroxysmal symptoms as the first manifestations of multiple sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980 ; 43 : 296-304.
- 178. PERKS W.H., LASCELLES R.G.**
Paroxysmal brain stem dysfunction as presenting feature of multiple sclerosis.
British medical journal 1976 ; 2 : 1175.
- 179. BERGER J.R., SHEREMATA A., MELAMED E.**
Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of multiple sclerosis.
Arch Neurol 1984 ; 11 : 747-750.
- 180. ESPIR M.L.E., WALKER M.E.**
Carbamazepine in multiple sclerosis
Lancet 1967 ; 280.
- 181. SOLARO G., LUNARDI G.L., CAPELLO E., INGLESE M., MESSMER UCCELLI M., MANCARDI G.L.**
An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients.
Neurology 1998 ; 51 : 609-611.
- 182. ROSS RAC, WINTZEN AR, VIELVOYE G, POLDER TW.**
Paroxysmal kinesigenic choreathetosis as presenting symptom of multiple sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54 : 657-658.
- 183. UNCINI A, DI MUZIO A, THOMAS A, LUGARESI A, GAMBI D.**
Hand dystonia secondary to cervical demyelinating lesion.
Acta Neurol Scand, 1994, 90 : 51-55.

184. HARRISON M, MAC GILL JI.

Transient neurological disturbances in disseminated sclerosis : a case report.
J Neurol Neurosurg Psychiat, 1966, 32 (3) : 230-232.

185. UHTHOFF W.

Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen.
Arch Psychiatr Nervenkr, 1890, 21 : 55-116.

186. CONFAVREUX C., COMPSTON D.A.S., HOMMES O.R, MAC DONALD W.I, THOMPSON A.J.

EDMUS, a European database for Multiple Sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psych 1992, 55 : 671-676.

187. SANDER JWAS, SHORVON S.

Epidemiology of the epilepsies.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996, 61 : 433-443.

188. JALLON P ; DARTIGUES JF .

Epidémiologie descriptive des épilepsies.
Rev Neurol (Paris)1987, 143 : 341-350.

189. LEMESLE M.

Epilepsie et sclérose en plaques.
La lettre du neurologue, 1999, 5 : 315-317.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITERES DE MC DONALD (2001)

Les progrès de l'IRM ont permis leur révision par McDonald et al. (2001).

NOUVEAUX CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SEP (1)

Poussées	Lésions objectives	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour le diagnostic de SEP
> ou = 2	> ou = 2	Aucun
> ou = 2	1 SEULE	➤ Dissémination spatiale démontrée par : - IRM ^(3,4) Ou - > ou = 2 lésions IRM évocatrices et LCR + Ou - Poussée suivante dans un site différent
1 SEULE	> ou = 2	➤ Dissémination temporelle démontrée par : - IRM Ou - Deuxième poussée
1 SEULE Présentation monosymptomatique	1 SEULE	➤ Dissémination spatiale démontrée par : - IRM ^(3,4) Ou - > ou = 2 lésions IRM évocatrices et LCR + ET ➤ Dissémination temporelle démontrée par : - IRM Ou - Deuxième poussée
Présentation insidieuse évocatrice de la SEP (2)	1 SEULE	➤ LCR + ET ➤ Dissémination spatiale démontrée par : - > ou = 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale Ou - > ou = 2 lésions à l'IRM médullaire Ou - 4 à 8 lésions cérébrale et 1 médullaire Ou - PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions cérébrale à l'IRM Ou - < 4 lésions cérébrale et 1 médullaire ET ➤ Dissémination temporelle démontrée par : - IRM Ou - Progression continue pendant 1 an

(1) Thompson A et al Diagnostic criteria for primary progressive MS : A position paper. Ann Neurol 2000 ; 47 : 831-835

- (2) Barkhof F et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain* 1997 ; 120 : 2059-2069
- (3) Tintoré M et al. Isolated demyelinating syndromes : comparison of different imaging criteria to predict conversion to clinically definite MS. *Am J Radiology* 2000 ; 702-706

ANNEXE 2 : CRITERES DE POSER (1983)

Depuis 1983, un large consensus s'est développé autour des critères de POSER (1), qui distinguaient 4 formes de SEP définies ou probables.

Catégorie	Nombre de poussées	Nombre de lésions clinique-paraclinique	Bandes oligoclonales index IgG
Cliniquement définie	2 2	2 1 et 1	
Biologiquement définie	2 1 1	1 ou 1 2 1 ou 1	+ + +
Cliniquement probable	2 1 1	1 2 1 et 1	
Biologiquement probable	2	-	+

(1) Poser CM et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines for research protocols. Ann of Neurol 1983 ; 13(3) : 227-231

ANNEXE 3 : CRITERES PROPOSES PAR SMITH POUR LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE D'UNE EPILEPSIE LIEE A LA SEP

- 1) IRM mettant en évidence une lésion de démyélinisation chronique étendue à la substance grise avec modifications minimales de sa morphologie après une période de 2 ans, durant laquelle le patient a reçu un traitement médical approprié.
- 2) évolution clinique stable de la SEP alors que la morbidité et l'altération de la qualité de vie sont liées aux crises incontrôlées.
- 3) séméiologie clinique et résultats EEG ictaux comme interictaux coïncidant avec la localisation de la plaque.
- 4) une durée d'observation sous traitement médical suffisamment prolongée.
- 5) le caractère intractable médicalement de l'épilepsie prouvé au travers de multiples essais thérapeutiques comme cela est le cas pour les autres candidats à la chirurgie d'épilepsie non lésionnelle.
- 6) une plaque située dans une aire accessible chirurgicalement et dont la destruction ne s'accompagne pas d'un déficit neurologique significatif.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	18
II.	CAS CLINIQUES DE LA SERIE NANCEENNE.....	20
III.	REVUE DE LA LITTERATURE.....	47
III.1.	HISTORIQUE.....	48
III.2.	PREVALENCE DES CRISES EPILEPTIQUES DANS LA SEP.....	49
III.3.	SEXE RATIO.....	53
III.4.	DELAÏ D'APPARITION DES CRISES DANS LA SEP.....	54
III.5.	TYPES DE CRISES.....	57
III.6.	ETAT DE MAL.....	61
III.7.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	63
III.8.	ELECTROENCEPHALOGRAPHIE.....	68
III.8.1.	Introduction.....	68
III.8.2.	Caractéristiques liées à la SEP.....	68
III.8.3.	Localisation des anomalies.....	69
III.8.4.	Nature des anomalies.....	69
III.8.5.	Remarques.....	70
III.8.6.	Cas particuliers des PLEDs.....	71
III.9.	IMAGERIE.....	73
III.9.1.	Introduction.....	73
III.9.2.	Rappels.....	73
III.9.3.	Intérêts de l'étude des crises épileptiques liées à la SEP.....	74
III.9.4.	Remarques.....	77
III.10.	CONSIDERATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.....	78
III.10.1.	Introduction.....	78
III.10.2.	Macroscopie.....	78
III.10.3.	Microscopie.....	79
III.11.	CIRCONSTANCES PARTICULIERES D'APPARITION DES CRISES.....	81
III.11.1.	Usage des interférons.....	81
a.	Généralités.....	81

b. Effets secondaires.....	83
c. Neurotoxicité.....	84
d. Interférons et crises épileptiques.....	85
III.11.2. Usage de la 3-4 aminidopyridine.....	87
a. Généralités.....	87
b. Effets secondaires.....	88
c. 3-4 aminopyridine et crises épileptiques.....	88
III.11.3. Thrombophlébite cérébrale.....	89
a. Généralités.....	89
b. Association avec la SEP.....	89
III.12. PROFIL EVOLUTIF DES CRISES EPILEPTIQUES LIEES A LA SCLEROSE EN PLAQUES ET PRONOSTIC.....	91
III.12.1. Généralités.....	91
III.12.2. Fréquence des crises.....	92
III.12.3. Profil évolutif des crises épileptiques.....	92
III.13. TRAITEMENT.....	95
III.13.1. Choix des molécules.....	95
III.13.2. Problème de la mise en route d'un traitement : cas des crises aiguës..	96
III.13.3. Cas de l'épilepsie chronique.....	97
III.14. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	98
III.14.1. Introduction.....	98
III.14.2. Manifestations paroxystiques.....	98
a. Généralités.....	98
b. Hypothèses physiopathologiques.....	99
c. Dystonie paroxystique.....	100
d. Choréo-athétose paroxystique.....	104
e. Akinésie paroxysique.....	104
f. Dysarthrie paroxystique.....	105
g. Paresthésies paroxystiques.....	106
h. Autre manifestations paroxystiques : phénomène d'Uhthoff.....	107
IV. DISCUSSION.....	108
IV.1. Introduction.....	109
IV.2. Classification des cas.....	111
IV.2.1. Cas d'association fortuite.....	111



IV.2.2.Cas d'association incontestable.....	112
IV.2.3.Cas d'association probable.....	120
IV.3. Comparaison avec la littérature.....	125
IV.3.1.Prévalence.....	125
IV.3.2.Sexe ratio.....	125
IV.3.3.Fiabilité diagnostic.....	125
IV.3.4.Délai d'apparition des crises.....	126
IV.3.5.Age moyen d'apparition.....	127
IV.3.6.Type de crises.....	127
IV.3.7.Caractéristiques encéphalographiques.....	128
IV.3.8.Profil évolutif et pronostic.....	128
V. CONCLUSION.....	130
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	133
ANNEXES.....	151



VU

NANCY, le **06 février 2003**

Le Président de Thèse

Professeur **H. VESPIGNANI**

NANCY, le **24 mars 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **02 avril 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Sclérose en plaques et épilepsie sont deux des pathologies les plus fréquemment rencontrées en pratique neurologique courante, dont nous avons voulu vérifier si l'association était plus fréquente que celle liée au hasard.

A partir de l'étude rétrospective du dossier de 24 patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Nancy pour ces deux diagnostics, nous avons pu relever une responsabilité directe, établie ou possible de la sclérose en plaques dans la genèse des crises épileptiques dans 17 cas.

Les caractéristiques de ces différents patients ont été comparées et sont apparues globalement en accord avec celles fournies par la littérature.

La sclérose en plaques est bien une cause potentielle quoique rare d'épilepsie, dont les crises peuvent précéder, accompagner ou cas le plus fréquent suivre son installation.

Les crises sont le plus souvent de type partiel et leur délai moyen d'apparition après le début de la sclérose en plaques de 6 ans, l'âge moyen de survenue étant lui de 37 ans.

Leur pronostic est le plus souvent favorable sauf lorsqu'elles surviennent lors d'une phase d'altération des fonctions cognitives où elles s'associent alors volontiers à des épisodes d'états de mal.

TITRE EN ANGLAIS

Multiple sclerosis and epileptic seizures : correlation or coincidence ?
Report of 24 cases seen in Nancy.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2003

MOTS CLEFS

Sclérose en plaques, crises épileptiques, épilepsie.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex