



HAL
open science

Place de la médecine alternative dans la prise en charge de l'épilepsie

Alicia Ramboisier

► **To cite this version:**

Alicia Ramboisier. Place de la médecine alternative dans la prise en charge de l'épilepsie. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01639816

HAL Id: dumas-01639816

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01639816v1>

Submitted on 20 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse n° 95

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 octobre 2017

Par

Alicia RAMBOISIER

Née le 24 septembre 1992 à Pau

PLACE DE LA MEDECINE ALTERNATIVE
DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'EPILEPSIE

Directeur de thèse
Dr. Catherine CHÈZE

Jury

Dr. Catherine CHÈZE	Maître de Conférences	Président
Dr. Laurence VELLA	Pharmacien	Assesseur
Dr. Isabelle PASSAGNE	Maître de Conférences	Assesseur

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier l'ensemble des membres de mon jury d'avoir accepté d'être présent en ce jour si important pour moi qui marque la fin de six belles années d'études et le début d'une nouvelle vie.

Je souhaite dédier ce travail à mes parents qui m'ont toujours encouragé et soutenu au cours de mes études. Sans vous, je ne serais pas celle que je suis devenue aujourd'hui. Je vous aime très fort et je vous remercie du fond du cœur pour tout !

Je le dédie également à l'ensemble de ma famille : à mes sœurs, mon frère, mes neveux et nièces. J'espère qu'ils sont fiers du travail accompli par leur petite sœur et leur tatie.

Je tiens à remercier sincèrement Quentin pour son amour et son soutien si précieux à mes yeux.

Sommaire

Sommaire	4
Liste des figures	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	10
I. L'épilepsie.....	12
I.1. Définition	12
I.2. Indicateurs de santé et facteurs prédictifs de la maladie.....	12
I.3. Stigmatisation de la maladie.....	13
I.3.1. Historique de la conception de l'épilepsie	13
I.3.2. Enquête sur la stigmatisation de l'épilepsie en Belgique.....	13
I.4. Classification des différentes crises d'épilepsie	14
I.5. Bases sur le cerveau et le processus de déclenchement des crises	16
I.6. Electrophysiologie du cerveau.....	17
I.7. Diagnostic de l'épilepsie.....	18
I.8. Les médicaments antiépileptiques	19
I.9. Stratégies thérapeutiques dans l'épilepsie	24
I.9.1. Stratégie thérapeutique chez l'adulte	24
I.9.2. Stratégie thérapeutique chez l'enfant	24
I.10. Conclusion	25
II. La médecine non conventionnelle dans l'épilepsie	27
II.1. La phytothérapie et l'épilepsie	27
II.1.1. La médecine ayurvédique	27
II.1.2. La médecine chinoise : le cas du Ginseng et du Ginkgo biloba	28
II.1.3. Passiflore et Valériane : deux plantes à l'étude	35
II.1.3.1. La valériane	35
II.1.3.2. La passiflore	37
II.1.4. Le Cannabis.....	38
II.1.4.1. Historique de l'utilisation du cannabis dans l'épilepsie.....	38
II.1.4.2. Fonctionnement du système endocannabinoïde	40
II.1.4.3. Programme de traitement par le CBD	41
II.1.4.4. Epidiolex, un médicament à l'étude.....	41
II.1.4.5. Témoignages sur l'utilisation thérapeutique du cannabis	45
II.1.5. Bilan de la phytothérapie dans l'épilepsie	46
II.2. L'aromathérapie dans l'épilepsie	47

II.2.1.	Généralités sur les huiles essentielles	48
II.2.2.	Composition chimique des huiles essentielles.....	48
II.2.3.	La notion de chémotype.....	50
II.2.4.	Les huiles essentielles susceptibles d'être utilisées dans l'épilepsie	52
II.2.5.	L'utilisation chronique de <i>Lavandula officinalis</i>	54
II.2.6.	Le linalol, un composé anticonvulsivant majeur	57
II.2.7.	L'huile essentielle de <i>Laurus nobilis</i>	58
II.2.8.	Les différentes voies d'utilisation des HE	60
II.2.8.1.	La stimulation olfactive.....	60
II.2.8.2.	Application en externe des HE.....	62
II.2.9.	Les agents proconvulsivants	63
II.2.9.1.	Le camphre	63
II.2.9.2.	L'eucalyptol ou « 1-8 cinéole ».....	64
II.2.10.	Chimie et effets épiléptogènes des terpénoïdes	66
II.2.11.	Bilan de l'aromathérapie dans l'épilepsie.....	67
II.3.	La nutrition dans l'épilepsie	68
II.3.1.	Le régime cétogène : historique et définition	68
II.3.2.	Les variantes du régime cétogène	69
II.3.2.1.	Le régime modifié d'Atkins	69
II.3.2.2.	Le régime à faible index glycémique	70
II.3.3.	Résultats obtenus dans l'épilepsie	70
II.3.4.	Les limites du régime cétogène	72
II.3.5.	L'influence de l'apport vitaminique dans l'épilepsie	72
II.3.6.	L'administration exogène de BHB	74
II.3.7.	Effets des antiépileptiques sur la cétose	75
II.4.	Conclusion.....	76
III.	Le biofeedback : intérêt dans l'épilepsie	78
III.1.	Le stress dans l'épilepsie.....	78
III.1.1.	Le modèle physiologique du stress.....	78
III.1.2.	Les outils de quantification du stress.....	79
III.1.3.	Le stress, facteur favorisant les crises d'épilepsie.....	80
III.1.4.	Activité épileptiforme et cortisol.....	81
III.1.5.	« Profil de stress » et thérapie individualisée	82
III.1.6.	Les approches non conventionnelles de gestion du stress.....	83
III.1.7.	La pratique du yoga	83
III.2.	Le biofeedback : retour vers une approche holistique de l'épilepsie	85
III.2.1.	Définition.....	85

III.2.2. Principe du neurofeedback	86
III.2.3. L'électroencéphalogramme	86
III.2.4. Historique du neurofeedback.....	88
III.2.4.1. Découverte du rythme SMR chez le chat	88
III.2.4.2. Première étude chez l'homme.....	88
III.2.5. Les protocoles du neurofeedback.....	90
III.2.5.1. Le protocole du rythme SMR	91
III.2.5.2. Le protocole SCP.....	91
III.2.5.3. Le protocole GSR	93
III.2.6. Les résultats du biofeedback par SMR.....	94
III.2.6.1. Étude de Finley	94
III.2.6.2. Effet bénéfique dans le petit mal	96
III.2.6.3. Étude de Lubar.....	97
III.2.6.3.1. Le rythme μ et le rythme SMR.....	100
III.2.6.4. Les limites des études sur le neurofeedback.....	101
III.2.6.5. Candidats potentiels au neurofeedback.....	102
III.2.7. La dimension psychologique du biofeedback dans l'épilepsie	102
III.2.7.1. Effets des antiépileptiques sur les fonctions cognitives.....	102
III.2.7.2. Le biofeedback et l'amélioration des fonctions cognitives.....	104
III.2.7.3. Le locus de contrôle et la dépression	104
III.2.7.4. Le biofeedback, une technique de thérapie psycho comportementale et cognitive.....	106
III.2.7.4.1. Le conditionnement opérant	107
III.2.7.4.2. Le renforcement positif	108
III.2.7.5. Les stratégies de coping.....	109
III.2.7.6. Qualité de vie et épilepsie	109
III.2.7.7. Conclusion	111
Conclusion	112
Références bibliographiques.....	113
Liste des annexes	120

Liste des figures

Figure 1 : Illustration du Panax ginseng	31
Figure 2 : Effets de l'extrait de G. biloba sur l'expression de la glycoprotéine P	34
Figure 3 : Concentration de phénytoïne selon les différents groupes de souris.....	34
Figure 4 : Effets de <i>Laurus nobilis</i> sur la fonction motrice 30 et 60 minutes après l'injection intrapéritonéale chez les souris	59
Figure 5 : Augmentation de la fréquence des potentiels d'action par l'eucalyptol	64
Figure 6 : Activité épileptiforme chez les escargots par l'eucalyptol 5mM	65
Figure 7 : Evaluation du succès du régime cétogène au bout de 3 mois en fonction de l'antiépileptique utilisé.....	75
Figure 8 : Principe du neurofeedback	86
Figure 9 : Disposition des électrodes selon le système 10/20.....	87
Figure 10 : Production de rythme SMR (triangles noirs) et du rythme alpha (cercles) pendant les sessions de neurofeedback.....	89
Figure 11 : Nombre de crises par heure et pourcentage d'activité épileptiforme en fonction du pourcentage de SMR.....	95
Figure 12 : Variabilité du rythme 12-14Hz chez différents patients	99
Figure 13 : Effet du biofeedback sur le 1 ^{er} volet du FKK concernant l'estime de soi.....	105
Figure 14 : Evolution du locus de contrôle avant, après et 6 mois après le biofeedback	106

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des crises d'épilepsie chez l'adulte	15
Tableau 2 : Classification des crises d'épilepsie chez l'enfant.....	16
Tableau 3 : Les médicaments antiépileptiques	19
Tableau 4 : 23 plantes traditionnellement utilisées en Chine pour traiter l'épilepsie	29
Tableau 5 : Analyse des différents ginsengs.....	32
Tableau 6 : Analyse des différents extraits de <i>P. incarnata</i>	37
Tableau 7 : Composition et effets biologiques des 5 extraits de <i>P. incarnata</i>	38
Tableau 8 : Résultats de l'étude d'augmentation de dose d'Epidiolex sur la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie dans le syndrome de Lennox-Gastaut	42
Tableau 9 : Comparaison des résultats dans le Syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut...44	
Tableau 10 : Classification des terpénoïdes dans les huiles essentielles	48
Tableau 11 : Composition chimique des huiles essentielles.....	53
Tableau 12 : Effet du valproate et des différentes doses de <i>L. officinalis</i> sur la période de latence et la durée des saisies d'intensité 2 et 5.....	54
Tableau 13 : Effet du valproate et des différentes doses de <i>L. officinalis</i> sur les marqueurs biochimiques du stress oxydatif.....	56
Tableau 14 : Paramètres de la liaison glutamatergique sans et avec le linalol	57
Tableau 15 : Effet de l'huile essentielle de feuilles de <i>Laurus nobilis</i> dans les crises induites par PTZ et MES chez les souris.....	58
Tableau 16 : Utilisation de l'aromathérapie chez 10 patients atteints d'une épilepsie partielle	61
Tableau 17 : Résultats sur 100 patients 1 an après le traitement	61
Tableau 18 : Nombre de patients sans crises d'épilepsie au bout de 2 ans qui étaient sans crises 1 an après le traitement	62
Tableau 19 : Formule chimique et effets biologiques de quatre constituants des HE	66
Tableau 20 : Ondes cérébrales en fonction de leur fréquence (Hz).....	86
Tableau 21 : Population de l'étude et paramètres recensés avant le début de l'expérimentation	97
Tableau 22 : Evolution des traitements antiépileptiques et nombre de crises d'épilepsie en post-neurofeedback.....	98

Liste des abréviations

SNC : système nerveux central
AVC : accident vasculaire cérébral
IV : intraveineuse
EEG : électroencéphalogramme
GABA : acide gamma-aminobutyrique
PA : potentiel d'action
PPSE : potentiel post-synaptique excitateur
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
AMPA : alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
ITK : inhibiteur des tyrosines kinases
AVK : anti vitamine K
PTZ : pentylènetétrazole
KA : acide kainique
IRM : imagerie par résonance magnétique
CYP : cytochrome
HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance
THC : tétrahydrocannabinol
CBD : cannabidiol
NO : oxyde nitrique
MAD : malondialdéhyde
SOD : superoxyde dismutase
MES : maximal électrochoc
TLE : épilepsie du lobe temporal
IGE : épilepsie généralisée idiopathique
HE : huile essentielle
TEA : tétraéthylammonium
4-AP : 4-aminopyridine
FAO : Organisation des nations unies pour l'alimentation
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
DJA : dose journalière admissible
BHB : bêta-hydroxybutyrate
ILAE : International League Against Epilepsy
NDDI-E : Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy
GAD-7 : Generalized Anxiety Disorder
QOLIE-89 : Quality Of Life In Epilepsy
PSS : Perceived Stress Scale
MHLC : Multidimensional Health Locus of Control
HAD : Hospital Anxiety and Depression scale
SMR : Sensorimotor Rhythm
SCP : Slow Cortical Potential
GSR : Galvanic Skin Response
TDAH : Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité

Introduction

L'épilepsie est la deuxième maladie neurologique la plus fréquente après la migraine.

Il y a 500 000 patients épileptiques en France et 50 millions dans le monde entier. 30% des patients épileptiques sont pharmacorésistants c'est-à-dire que les médicaments disponibles sur le marché ne permettent pas de contrôler les crises d'épilepsie. Cette maladie particulièrement stigmatisée engendre des répercussions psychologiques et sociales largement sous-estimées.

Depuis quelque temps, un regain d'intérêt se manifeste pour le bien-être physique et émotionnel dans la société française. De plus en plus de français ont recours aux médecines douces basées sur une approche holistique de la maladie. Les maladies chroniques telles que l'épilepsie bouleversent la vie quotidienne des patients qui se sentent désemparés face à la complexité de la maladie.

Pourtant, dans l'épilepsie, le recours à la phytothérapie et l'aromathérapie est quasi inexistant par méconnaissance des données et par crainte d'effets néfastes sur les crises d'épilepsie. Ainsi, il paraît nécessaire de lever le voile sur les études réalisées dans ces domaines et de déterminer quelle est la place faite à ces médecines non conventionnelles dans la prise en charge de l'épilepsie. De plus, on peut se demander si le stress est un facteur de risque dans l'épilepsie. En ce cas, y'a-t-il un intérêt ou non à s'orienter vers des thérapies psychologiques pour cette communauté en quête d'un bien-être général ?

Dans un premier chapitre, nous présenterons l'épilepsie et ses caractéristiques. Dans un second chapitre, il s'agit de faire un état des lieux des connaissances en matière de phytothérapie, aromathérapie et nutrition dans la prise en charge de l'épilepsie.

Enfin, le troisième et dernier chapitre essaiera de mettre en évidence l'influence du stress sur l'épilepsie. Puis, nous présenterons la technique du biofeedback appliquée à l'épilepsie aussi appelée « neurofeedback », une technique découverte dans les années 1960, dans le but de démontrer son intérêt en tant que solution alternative à l'amélioration de la qualité de vie chez les patients épileptiques.

CHAPITRE 1

L'épilepsie

Il est nécessaire avant tout de replacer l'épilepsie dans son contexte. Il est important en premier lieu de définir la maladie, son importance, d'évoquer la classification des crises chez l'enfant et l'adulte, le diagnostic et enfin d'aborder les stratégies thérapeutiques appliquées dans la médecine conventionnelle.

I. L'EPILEPSIE

I.1. Définition

L'épilepsie est une maladie neurologique complexe due à un dysfonctionnement récurrent des cellules nerveuses. Ces cellules se mettent à fonctionner simultanément et génèrent ce que l'on appelle des crises d'épilepsie dont la récurrence confirme la maladie.

I.2. Indicateurs de santé et facteurs prédictifs de la maladie

N'importe quel individu peut être concerné, quel que soit le sexe ou l'âge. Cependant, la fréquence est plus élevée chez les jeunes enfants et les sujets âgés. En France 0,6 à 0,7% de la population est concernée. Soit 500 000 patients épileptiques en France avec une incidence de 33000 nouveaux cas chaque année. Dans 75% des cas, la maladie s'est installée avant l'âge de 18 ans.

50 millions de patients épileptiques sont dénombrés dans le monde.

L'épilepsie induit 2 à 3 fois plus de risque de décès prématuré. Le risque de mortalité pour ces patients épileptiques est supérieur à celui de la population générale. Chez les patients dits pharmacorésistants le risque de mortalité est 5 fois plus élevé par rapport à la population générale. [1]

L'épilepsie est une maladie complexe et multifactorielle.

Les facteurs prédictifs de l'épilepsie sont nombreux et très variables selon l'âge et les sociétés. Les causes peuvent être traumatiques, infectieuses avec les infections du SNC ou le paludisme qui sont des terrains favorables à l'épilepsie, vasculaires notamment avec les AVC, ou tout simplement l'oubli du traitement antiépileptique qui seront à l'origine d'épilepsies dites symptomatiques.

Puis, ces derniers sont à distinguer des facteurs de risque environnementaux tels que le manque de sommeil, le stress, la consommation excessive d'alcool, l'hyperémotivité, les troubles métaboliques tels que le faible taux de calcium ou de sodium parmi les plus fréquents. Chez les diabétiques, les hypoglycémies et hyperglycémies sans cétose peuvent être responsables de crises d'épilepsies partielles ne cédant que lors d'un retour à la normale de la glycémie. Puis les causes iatrogènes avec la pénicilline IV, le lithium, la ciclosporine et un sevrage trop rapide des benzodiazépines sont également épileptogènes. Les facteurs liés aux modes de vie des individus seront davantage corrélés à des épilepsies qualifiées d'idiopathiques. Ce sont des épilepsies pour lesquelles aucune cause n'est mise en évidence contrairement aux épilepsies symptomatiques. [2]

I.3. Stigmatisation de la maladie épileptique

I.3.1. Historique de la conception de l'épilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique qui a fait et fait toujours l'objet de préjugés et d'ostracisme. La description la plus ancienne de la maladie remonte à l'ère ayurvédique soit 400 ans avant J-C et elle est très complète. La symptomatologie, l'étiologie, le diagnostic et les traitements y sont parfaitement décrits.

À partir de 2000 ans avant J.-C., une tablette babylonienne évoque le caractère surnaturel de l'épilepsie. En effet, chaque crise était associée à un esprit ou un dieu le plus souvent malfaisant. Cette vision spirituelle de la maladie prédomine aussi au Moyen-Age, époque à laquelle les patients épileptiques inspiraient la crainte, la suspicion, l'incompréhension et étaient rejetés de la société.

Les Grecs quant à eux la surnommaient la « maladie sacrée » malgré le fait qu'Hippocrate, médecin grec considéré comme le « père de la médecine », pensait qu'un dérèglement cérébral était à l'origine de cette pathologie. Il fût à l'origine de la démystification de l'épilepsie. Cette vision-là s'installe fortement à partir du XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles de notre ère.

Avec l'arrivée de la neurologie au XIX^{ème} siècle, cette idée de dérèglement cérébral commence à se répandre. Les travaux de Jackson, neurologue londonien sont les premiers qui rendent compte de la conception moderne de l'épilepsie. C'est lui qui en 1873 énonce que les crises épileptiques sont provoquées par des décharges et que les crises sont différentes selon la région cérébrale de laquelle émanent ces décharges.

En 1920, le psychiatre Hans Berger découvre l'électroencéphalogramme, outil de diagnostic non négligeable dans l'épilepsie.

Le premier médicament, le bromure apparaît en 1857. La phénobarbitone et la phénytoïne apparaissent pendant la première moitié du XX^{ème} siècle. Depuis les années 60, les médicaments antiépileptiques ne cessent de sortir sur le marché. Désormais, avec les médicaments disponibles, dans 70 à 80% des nouveaux cas diagnostiqués chez les enfants et les adultes, les crises sont maîtrisées. [3]

I.3.2. Enquête sur la stigmatisation de l'épilepsie en Belgique

En 2014, la Ligue Francophone Belge contre l'épilepsie a mis en place 3 enquêtes réalisées auprès des professionnels de santé, des patients et du grand public. En Belgique, l'épilepsie touche 60 000 personnes soit 1 personne sur 150. Les conclusions sur ces enquêtes sont les suivantes : concernant le grand public, nombreuses sont les personnes qui pensent que l'épilepsie est une maladie mentale et non pas neurologique comme c'est le cas, ils ont peu de connaissances sur la conduite à tenir en cas de crise d'une personne dans la rue ou sur le lieu de travail. Il existe une réelle méconnaissance de la maladie, beaucoup n'ont pas conscience que cette affection neurologique peut être traitée efficacement avec des médicaments. Et surtout, 92% des personnes interrogées évoquent une communication insuffisante sur le sujet de la part des autorités compétentes.

Cette maladie et le nombre de personnes qui en souffrent sont très largement sous-estimés, il s'agit tout de même de la 2^{ème} maladie neurologique la plus fréquente après la migraine.

Globalement, la stigmatisation de l'épilepsie est très spécifique à la maladie en elle-même et aux répercussions induites sur la vie quotidienne de la personne épileptique. Le manque de connaissances sur la pathologie et le caractère intrusif des crises engendrent une exclusion sociale réelle.

Les chiffres suivants en témoignent : 100 000 patients sont des enfants dont l'accès à l'éducation risque d'être compromis. 300 000 adultes sont stigmatisés sur leur lieu de travail. 100 000 sujets âgés deviennent dépendants.

Les patients épileptiques souffrent par conséquent de problèmes psychosociaux et sont en proie à une indéniable altération de leur bien-être.

Malgré tout dans cette enquête, il a été démontré que 48% des professionnels de santé contre 53% des patients pensent qu'il n'est pas possible pour une personne atteinte d'épilepsie de maîtriser ses crises en recourant à des méthodes psychologiques. Pourtant, l'épilepsie est une maladie dont la gravité est moindre par rapport au retentissement psycho-social qu'elle engendre. [4]

I.4. Classification des différentes crises d'épilepsie

Il existe deux grandes catégories de crises d'épilepsie : partielle et généralisée. Une crise partielle ou focale se déclenche lorsqu'une seule partie du cerveau est touchée. Tandis qu'une crise généralisée va toucher la totalité du cerveau. Les crises partielles peuvent s'accompagner ou non de troubles de la conscience tandis que les crises généralisées peuvent être associées ou non à des convulsions.

- **Les crises partielles simples** ne modifient pas la conscience car elles ne concernent qu'une toute petite partie du cerveau. Elles sont habituellement de courte durée, mais peuvent être un signe annonciateur d'une convulsion plus grave imminente. Selon la région du cerveau affectée, les symptômes pourront être d'ordre moteurs, sensitifs et sensoriels, végétatifs ou psychiques.
- **Les crises partielles complexes** sont des crises avec altération de la conscience. Ce sont des régions plus profondes du cerveau qui sont touchées très souvent localisées au niveau des lobes temporal ou frontal qui regroupent des fonctions cérébrales très complexes. Ce type de crise peut débuter par une crise partielle simple qui se déclenche dans une toute petite région du cerveau et se propage par la suite, ou alors se déclarer d'emblée avec une altération de la conscience.

- **Les crises généralisées** sont bilatérales et symétriques. Il en existe plusieurs types :

- *Les crises tonico-cloniques appelée autrefois « grand mal » :*

La totalité du cerveau est touchée. La personne demeure inconsciente pendant toute la durée de la crise. Pendant la phase tonique, les muscles du corps se raidissent entraînant la chute de la personne, puis rapidement la phase clonique s'installe à l'origine d'une agitation des membres, du corps et de la tête. Après une crise la tension du corps se relâche puis les cellules nerveuses réagissent à cette décharge massive électrique. Ainsi, pendant quelques minutes voire quelques heures, la personne persiste dans un état de confusion et de somnolence avec des maux de tête.

- *La crise d'absence généralisée appelée autrefois « petit mal », ce type de crise touche souvent les enfants.*

C'est un épisode de regard vitreux, l'enfant perd totalement conscience pendant quelques secondes et ne réagit plus. Cela apparaît et disparaît brusquement durant une fraction de secondes. À la fin de la crise, l'enfant n'en garde aucun souvenir. Durant une crise d'absence, le cerveau produit en fait une décharge électrique bien caractéristique : il s'agit d'une décharge à ondes de 3 cycles par seconde visible sur l'EEG.

Chez 75% des enfants, les crises d'absence généralisée disparaissent après l'âge de 18 ans.

Brièvement, il existe aussi la crise d'absence atypique. Très similaire à la crise d'absence généralisée, elle se caractérise par une durée plus longue, une perte incomplète de la conscience, et elle est plus susceptible de se produire chez les enfants qui ont un système nerveux endommagé ou ceux présentant un retard de développement.

- *Une crise myoclonique est la résultante d'une décharge anormale d'électricité dans une aire de contrôle motrice du cerveau. Elle se manifeste par des secousses musculaires brusques et intenses des bras, des jambes, du cou et du tronc. Habituellement les deux côtés du corps sont touchés simultanément entraînant la chute de la personne.*
- *Quand une région du cerveau intervenant dans la tonicité musculaire est affectée, cela peut induire une crise atonique. C'est à dire que les muscles du cou, du tronc, des bras et des jambes perdent subitement leur tonicité. Ces crises durent quelques secondes souvent avec des chutes, donc elles sont particulièrement dangereuses.*
- *Enfin, l'état de mal épileptique se définit par des crises d'épilepsie continues sans amélioration de la conscience sur une période de 30 minutes. Cet état peut survenir avec toutes les crises vues précédemment. Une crise myoclonique ou atonique peut déboucher sur cet état de mal épileptique. Il représente une urgence médicale et engage le pronostic vital de la personne. [5]*

Tableau 1 : Classification des crises d'épilepsie chez l'adulte. [5]

Crises partielles	<p>Crises simples (sans altération de la conscience) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec signes moteurs - avec symptômes sensitifs et sensoriels - avec symptômes végétatifs - avec symptômes psychiques 	<p>Crises complexes (altération de la conscience) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à début partiel simple - débutant par une altération de la conscience
Crises généralisées	Absences typiques et atypiques	<p>Crises myocloniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - crise clonique - crise tonique - crise atonique - crise tonico-clonique - spasmes
Crises inclassables		
Etat de mal épileptique		

Tableau 2 : Classification des crises d'épilepsie chez l'enfant. [5]

Âge de l'enfant	< 1 mois	1 à 12 mois	1 à 10 ans
Type de crises d'épilepsie	<ul style="list-style-type: none"> - convulsions épileptiques symptomatiques - convulsions ou crises non épileptiques - convulsions épileptiques relevant d'une épilepsie idiopathique ou bénigne 	<ul style="list-style-type: none"> - crises partielles bénignes - épilepsies myocloniques bénignes - épilepsies myocloniques sévères - spasmes infantiles - convulsions fébriles 	<ul style="list-style-type: none"> - épilepsies généralisées cryptogéniques ou symptomatiques - Syndrome de West (spasmes infantiles) ou de Lennox-Gastaut - épilepsies partielles idiopathiques - épilepsies génétiques

Un syndrome épileptique est un trouble épileptique auquel sont associés des symptômes particuliers. Un syndrome correspond donc à un ensemble de symptômes. Parmi les syndromes les plus courants, sont présents les crises fébriles, les spasmes infantiles ou Syndrome de West, le syndrome de Lennox-Gastaut et l'épilepsie myoclonique juvénile.

Le Syndrome de West survient dans les premiers mois de la vie, le plus souvent vers l'âge de 5 mois. Les spasmes qui le caractérisent peuvent disparaître sous traitement, mais parfois ce syndrome laisse des séquelles intellectuelles et motrices à l'origine d'un retard de développement chez l'enfant.

Le Syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique sévère chez l'enfant.

Il peut être associé à un retard du développement intellectuel et des troubles de la personnalité chez l'enfant. [6]

I.5. Bases sur le cerveau et le processus de déclenchement des crises

L'ensemble du SNC ou encéphale comprend le cerveau, le cervelet en arrière et en bas puis à la base le tronc cérébral qui relie le SNC à la moelle épinière. Le cerveau comporte 2 parties appelées les hémisphères cérébraux qui sont reliés par un réseau de fibres : le corps calleux. Ils contrôlent l'ensemble des fonctions mentales supérieures telles que les mouvements volontaires, la pensée, les apprentissages et la mémoire entre autres.

Chaque hémisphère se divise en plusieurs régions appelées des lobes. Un lobe est le siège d'un certain nombre de fonctions. Ces lobes sont symétriques deux à deux.

- Le lobe frontal est le centre de la parole et du langage, le raisonnement, la mémoire, la prise de décision, la personnalité, le jugement, les mouvements et la coordination motrice volontaire. Le lobe frontal droit gère les mouvements du côté gauche et le lobe frontal gauche gère tout le côté droit.
- Les fonctions situées dans le lobe pariétal sont la lecture, le repérage dans l'espace, la sensibilité et la conscience du corps.
- Le lobe occipital gère la vision et c'est là qu'a lieu l'intégration des messages.

- Enfin les lobes temporaux sont le siège du langage, de la mémoire, des émotions et de l'audition.

Le cerveau est constitué de 100 milliards de neurones et de cellules gliales 50 fois plus nombreuses que les neurones. Ces dernières jouent un rôle de protection et de soutien, elles constituent l'environnement des neurones. Les corps des neurones forment la substance grise. Les prolongements des neurones et cellules gliales forment la substance blanche. Les neurones communiquent entre eux en émettant des signaux électriques. Leurs prolongements entrent en connexion avec les autres neurones par des terminaisons que l'on appelle des synapses. L'influx nerveux se propage le long de l'axone et au niveau de la terminaison synaptique, des substances chimiques appelées neurotransmetteurs sont libérés par les neurones.

Les neurotransmetteurs sont inhibiteurs ou excitateurs et agissent au niveau de la dendrite (prolongement court) ou du corps cellulaire d'un second neurone et se propage ainsi de suite.

A titre d'exemple, citons le glutamate qui est un neurotransmetteur excitateur tandis que le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur. Tous deux sont impliqués dans l'épilepsie.

L'épilepsie est une maladie causée par un dérèglement de l'activité électrique du cerveau. [7]

I.6. Electrophysiologie du cerveau

La fibre nerveuse est une structure polarisée. La différence de potentiel ou tension électrique est de -70 à -80 mV environ. Elle correspond au potentiel de repos. Le potentiel de repos résulte de deux phénomènes : certains ions sont passifs et ne consomment pas d'énergie, les autres sont des transports ioniques actifs donc consommateurs d'énergie fournie par le métabolisme du glucose. Il se crée ainsi un équilibre de concentration ionique de part et d'autre de la fibre nerveuse.

Puis lorsque la membrane de la fibre nerveuse est soumise à une stimulation électrique ou à l'action d'un neurotransmetteur chimique, le rejet actif de sodium diminue puis s'inverse, c'est à dire que la concentration en sodium à l'intérieur de la cellule augmente tandis que les ions K n'ont pas eu le temps de sortir pour compenser. L'équilibre est temporairement rompu c'est la dépolarisation. À ce moment-là se produit un potentiel d'action. La partie ascendante du potentiel d'action correspond à la pénétration des ions sodium, la partie descendante aux ions K qui sortent. Ce potentiel d'action se propage de façon saltatoire le long de la fibre nerveuse avec une vitesse de propagation constante.

La repolarisation correspond à un retour au potentiel de repos après la sortie des ions K nécessaires pour compenser l'entrée des ions Na^+ . Une hyperpolarisation a lieu lorsqu'il y a une fuite d'ions K alors que la membrane est imperméable aux ions Na^+ . Le retour au PA correspond au rétablissement de l'état initial grâce à la pompe Na/K ATPase qui expulse les ions Na^+ et fait entrer les ions K^+ .

Dans l'épilepsie, sous des influences diverses cet équilibre est rompu, il y a alors une perte de la charge électrique du neurone et des bouffées de PA sous forme de pointes sur l'EEG. En même temps se produit une augmentation de la charge électrique pour limiter la décharge et permettre la résolution spontanée de la crise.

Sur l'EEG, les pointes et les pointes-ondes sont des anomalies caractéristiques de l'épilepsie. Le point correspond à un élément anormal durant moins de 70 ms et d'amplitude variable il correspond à la dépolarisation du neurone.

La crise d'épilepsie prend naissance dans un neurone normal qui crée un potentiel avec PPSE agissant sur un récepteur NMDA activé par le glutamate ou la glycine, donc c'est un potentiel exciteur. Une dépolarisation brève est observée, puis par la suite une hyperpolarisation avec mise en jeu des récepteurs GABA qui deviennent perméables aux ions chlorures.

Dans le cerveau épileptique, une grande dépolarisation appelée dépolarisation paroxystique se produit, le potentiel d'action reste plus longtemps et au lieu d'en avoir un seul on en a 3 ou 4 plus petits. De plus, ceci s'explique par une action très forte des récepteurs AMPA et NMDA, des canaux K^+ qui restent ouverts plus longtemps expliquant l'hyperpolarisation. Donc dans l'épilepsie les canaux ioniques et les récepteurs fonctionnent anormalement.

L'épilepsie est due à une exagération des phénomènes normaux de dépolarisation et hyperpolarisation. C'est un phénomène localisé dans le temps et dans l'espace.

Dans le SNC, des mécanismes existent pour contrôler les circuits neuronaux d'autant plus que la majorité des neurones sont excitateurs. Le mécanisme de l'inhibition est très important dans le contexte de l'épilepsie et son dépassement dans la maladie explique ces décharges anarchiques caractéristiques.

En effet, dans le SNC, trois types d'inhibition existent : tout d'abord l'inhibition antérograde qui limite la durée du PPSE, l'inhibition latérale permet de limiter l'excitation à une petite population de neurones enfin, l'inhibition récurrente par activation d'interneurones inhibiteurs locaux se projetant sur les neurones initiaux diminue la durée des décharges répétitives du neurone exciteur d'origine.

Dans l'épilepsie, l'excitation n'est plus contrôlée en raison de la déficience de ce mécanisme d'inhibition.

Les manifestations cliniques n'ont pas lieu tant que l'activité électrique épileptiforme reste confinée à 1000 neurones. [7]

I.7. Diagnostic de l'épilepsie

Le diagnostic de l'épilepsie repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen clinique du patient. L'interrogatoire est très important, le témoignage de l'entourage est plus que nécessaire pour permettre d'identifier le type de crises, la fréquence, la durée et les symptômes observés. En recueillant ces données, le médecin peut déjà identifier la crise si les symptômes sont classiques. L'examen clinique permet de repérer des éventuels signes de traumatisme, des symptômes généraux ou des troubles neurologiques.

Techniquement parlant, l'électroencéphalogramme est un examen utile au diagnostic et permet d'argumenter le diagnostic positif de crise d'épilepsie. Il mesure l'activité électrique à la surface du cerveau grâce à des électrodes placées sur le cuir chevelu. Sur le tracé chez les patients épileptiques, il est possible ainsi d'observer des séries d'ondes caractéristiques de l'épilepsie. À savoir que l'enregistrement peut s'effectuer à la suite ou à distance d'une crise car les signes de la maladie perdurent entre deux épisodes, on parle de période inter critique de l'épilepsie. 20% des patients épileptiques présente un EEG normal.

Cet examen peut parfois permettre de mettre en évidence et de localiser la zone épileptogène chez le patient. [8]

I.8. Les médicaments antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques (Tableau 3) répondent à 3 mécanismes d'action :

- 1) Augmentation de la neurotransmission inhibitrice GABA dans le but d'augmenter le seuil de dépolarisation et diminuer la transmission synaptique.
- 2) Diminution de la neurotransmission excitatrice GLUTAMATE afin de diminuer la transmission synaptique.
- 3) Modification de la conductance ionique (canaux Na⁺ et Ca⁺⁺) avec pour objectif de stabiliser la membrane neuronale et réduire la conductance au sein des fibres nerveuses.

L'augmentation de la neurotransmission en GABA nécessite une inhibition de la recapture (par exemple par inhibition sélective de la GABA transaminase par le GABITRIL®).

Pour diminuer la libération de glutamate qui est un neurotransmetteur responsable de la genèse des crises, les molécules agissent par inhibition des récepteurs AMPA ou NMDA.

Enfin, la modification de la conductance ionique se manifeste par blocage de ces canaux.

Tableau 3 : Les médicaments antiépileptiques. [9]

Médicaments	Mode d'action	Indications et effets indésirables (EI)
NEURONTIN® Gabapentine	Analogue structural du GABA et bloqueur des canaux sodiques voltage dépendants	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en 1ère intention dans le traitement des épilepsies partielles en M/A et les douleurs neuropathiques • EI : infections virales, leucopénie, anxiété, somnolence, vertiges, troubles digestifs
GABITRIL® Tiagabine	Analogue structural du GABA par inhibition de sa recapture	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles en M/A • EI : hépatotoxicité, humeur dépressive, vertiges, somnolence, fatigue, troubles digestifs
SABRIL® Vigabatrin	Analogue structural du GABA par inhibition spécifique et irréversible de la GABA transaminase	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en association en dernière intention dans les épilepsies partielles résistantes et dans les spasmes infantiles • EI : anomalies du champ visuel souvent irréversibles, arthralgie, fatigue, somnolence, troubles de l'équilibre
DEPAKINE®/ MICROPAKINE® - acide valproïque DEPAMIDE®- valpromide AE 1^{ère} génération	Gabaergique et inhibition des canaux sodiques voltage dépendants	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqués dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées en M/A • Valpromide réservé aux épilepsies avec manifestations psychiatriques • EI : hépatotoxicité, troubles digestifs, tremblements, alopecie irréversible, tératogène, confusion, agitation, réactions cutanées, hématotoxicité

<p>DIACOMIT® Stiripentol</p>	<p>Inhibiteur de la recapture du GABA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson • EI : anorexie, insomnie, somnolence, troubles digestifs, neutropénie
<p>DIHYDAN® Phénytoïne AE 1^{ère} génération</p>	<p>Inhibiteur de la recapture du GABA et bloqueur des canaux sodiques voltage dépendants</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées y compris les crises tonico-cloniques en M/A • EI : hypertrophie gingivale irréversible, rash cutané, vertiges, troubles visuels, troubles digestifs
<p>PRODILANTIN® Fosphénytoïne AE 1^{ère} génération</p>	<p>Inhibiteur de la recapture du GABA et bloqueur des canaux sodiques voltage dépendants</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le contrôle de l'état de mal épileptique tonico-clonique, dans la prévention et le traitement des crises convulsives en post-chirurgical ou post-traumatique • EI : prurit, céphalées, paresthésie, asthénie, frissons, réaction au point d'injection, acouphènes, euphorie
<p>Benzodiazépines VALIUM® diazépam RIVOTRIL® clonazépam URBANIL® clobazam AE 1^{ère} génération</p>	<p>Agissent en se fixant sur le site oméga du récepteur GABA augmentant ainsi la fréquence d'ouverture du canal chlore</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RIVOTRIL® et URBANIL® par VO sont indiqués dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles • VALIUM® et RIVOTRIL® en IV sont indiqués dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique • VALIUM® en gouttes est indiqué en prévention des crises convulsives fébriles de l'enfant • EI : sédation, somnolence, dépression respiratoire, nervosité, agitation, dépendance, augmentation du risque de chutes
<p>Barbituriques GARDENAL® phénobarbital MYSOLINE® primidone AE 1^{ère} génération</p>	<p>Agonistes du récepteur GABA A, augmentent ainsi la fréquence et la durée d'ouverture du canal chlore</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en 2^{ème} intention dans l'épilepsie généralisée ou partielle sauf les absences <ul style="list-style-type: none"> • En 2^{ème} voir 3^{ème} intention dans l'état de mal épileptique • En prévention des crises convulsives fébriles de l'enfant • EI : anémie mégalo-blastique, leucopénie, somnolence, vertiges, troubles digestifs, réactions allergiques, troubles cutanés à type d'éruptions maculopapuleuses ou scarlatiniformes, affections musculo-squelettiques, toxicité cardiaque

<p>TALOXIA® Felbamate</p>	<p>Antagoniste du récepteur NMDA au glutamate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut en complément du traitement antérieur chez les patients à partir de 4 ans non contrôlé par les autres AE • EI : troubles digestifs, insomnie, somnolence, vertiges, céphalées, diplopie, aplasie médullaire++, hépatite aigue
<p>TEGRETOL® Carbamazépine TEGRETOL LP® AE 1^{ère} génération</p>	<p>Inhibition de la transmission glutamatergique par effet stabilisant de membrane en bloquant les canaux sodiques voltage dépendant</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en 1^{ère} intention dans les épilepsies partielles et 2^{de} intention dans les épilepsies généralisées sauf les absences en M/A • Indiqué dans les troubles bipolaires • Antalgique des douleurs neuropathiques et névralgies faciales • EI : hématotoxicité, hépatite cholestatique, troubles digestifs, somnolence, vertiges, réactions cutanées, cardiotoxicité, fatigue.
<p>TRILEPTAL® Oxcarbazépine</p>	<p>Inhibition de la transmission glutamatergique par blocage des canaux sodiques voltage dépendants</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en 1^{ère} ou 2^{de} intention dans l'épilepsie partielle en M/A si non réponse ou échec avec la carbamazépine • EI : hyponatrémie, agitation, instabilité émotionnelle, somnolence, céphalées, vertiges, diplopie, troubles digestifs, éruptions cutanées, fatigue, alopecie.
<p>LAMICTAL® lamotrigine</p>	<p>Inhibition de la transmission glutamatergique par blocage des canaux sodiques voltage dépendants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiquée en 1^{ère} intention dans l'épilepsie généralisée et en 2^{de} intention dans l'épilepsie partielle (en A chez l'enfant <12 ans) • En prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire • EI : agressivité, irritabilité, somnolence, vertiges, troubles digestifs, troubles cutanés sévères +++, fatigue
<p>EPITOMAX® Topiramate</p>	<p>Inhibiteur des récepteurs kainate au glutamate et augmente la sensibilité des récepteurs GABA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles ou les crises tonico-cloniques ainsi que dans le traitement des crises associées au Syndrome de Lennox-Gastaut • EI : rhinopharyngite, dépression, somnolence, perte de poids, troubles digestifs, lithiases urinaires, paresthésie, vertiges
<p>ZARONTIN® Ethosuximide</p>	<p>Inhibiteur de l'excitabilité neuronale par blocage des</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées de type absences, crises myocloniques et atoniques en M/A à l'acide

AE 1^{ère} génération	canaux calciques voltage dépendants de type T neuronaux	valproïque <ul style="list-style-type: none"> • EI : troubles digestifs, somnolence, vertiges, douleurs abdominales, rash érythémateux et urticaire, céphalées, troubles hépatiques, hématotoxicité
LYRICA® Prégabaline	Analogue structural du GABA, diminue la libération de glutamate et de noradrénaline	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans l'épilepsie partielle de l'adulte en association avec un autre antiépileptique – dans les troubles anxieux généralisés – dans les douleurs neuropathiques • EI : prise de poids, diplopie, humeur euphorique, diminution de la libido, sédation, troubles de la mémoire, confusion, céphalées
KEPPRA® Lévétiracétam	Antagoniste des canaux calciques probablement. Mécanisme d'action mal élucidé	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et les crises généralisées myocloniques et tonico-cloniques de l'enfant > 12 ans en M/A • EI : troubles digestifs, somnolence, vertiges, rhinopharyngite, céphalées, fatigue
ZONEGRAN® Zonisamide	Inhibiteur de l'excitabilité neuronale par blocage des canaux calciques T et des canaux sodiques voltage dépendants et favorise l'ouverture des canaux chlore	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué dans le traitement des épilepsies partielles de l'adulte en association • EI : troubles digestifs, perte de poids, agitation, irritabilité, confusion, ataxie, vertiges, somnolence, troubles cutanés, hématologiques
VIMPAT® Lacosamide	Nouveau mode d'action par modulation des canaux sodiques	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles • EI : sensations vertigineuses, céphalées, diplopie, nausées
TROBALT® Rétigabine	Contrôle de l'excitabilité électrique par ouverture des canaux potassiques neuronaux et par d'autres mécanismes encore non élucidés	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes lorsque les autres alternatives se sont révélées insuffisantes • EI : sensations vertigineuses, somnolence, modifications pigmentation des tissus oculaires, fatigue
ZEBINIX® Acétate d'eslicarbazépine	Mécanisme d'action non connu mais probablement stabilisation de	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en association dans le traitement de l'épilepsie partielle chez l'adulte • EI : vertiges, somnolence, céphalées et nausées

	l'inactivation des canaux sodiques voltage dépendants	
INOVELON® Rufinamide	Modulateur des canaux sodiques voltage dépendants	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en tant que traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut en A. • EI : vertiges, somnolence, fatigue, céphalées, troubles digestifs
FYCOMPA® Pérampanel	Antagoniste sélectif, non compétitif des récepteurs ionotropiques au glutamate AMPA	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles • EI : sensations vertigineuses, somnolence

Seuls les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ou fréquents ($\geq 1/100$, $<1/10$) ont été rapportés dans ce tableau.

Il existe des interactions médicamenteuses majeures avec les antiépileptiques de 1^{ère} génération essentiellement. En effet, la phénytoïne, la fosphénytoïne, le phénobarbital, la primidone et la carbamazépine sont des inducteurs enzymatiques. Par augmentation du métabolisme hépatique, ils baissent l'efficacité des médicaments associés. Par conséquent, ils sont formellement contre-indiqués avec le saquinavir, l'ifosfamide et le voriconazole. Leur association avec dabigatran, fentanyl, les ITK, le praziquantel est déconseillée. Des précautions d'emploi seront à prendre en cas de prescription concomitante avec les anti-arythmiques de classe IA tels que la quinidine ou la spartéine, les corticoïdes, les inhibiteurs de protéases, les AVK et les hormones thyroïdiennes.

L'acide valproïque quant à lui est un inhibiteur enzymatique, il est contre-indiqué avec la méfloquine qui a un effet proconvulsivant et son association avec la lamotrigine est déconseillée car il existe une majoration du risque de graves réactions cutanées.

À noter également que tous les antiépileptiques à l'exception de la Gabapentine, Vigabatrine, Prégabaline et Lévétiracétam sont contre-indiqués avec le millepertuis car celui-ci diminue les concentrations plasmatiques et l'efficacité des anticonvulsivants. [9]

Malgré une stratégie thérapeutique privilégiant la monothérapie, la majorité des antiépileptiques peuvent être utilisés en monothérapie et en association. Ainsi, dans les cas où plusieurs antiépileptiques sont associés, les effets indésirables s'additionnent.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles digestifs, neurologiques et psychiatriques : somnolence, étourdissements, vertiges, diplopie, nausées, vomissements, nervosité et fatigue.

Ces derniers sont fortement handicapants pour le patient qui les subit.

I.9. Stratégies thérapeutiques dans l'épilepsie

I.9.1. Stratégie thérapeutique chez l'adulte

À partir du moment où le diagnostic d'épilepsie est posé, la 1^{ère} intention consiste en une monothérapie. La monothérapie de 1^{ère} intention se fait avec mise en route progressive par palier de doses croissantes pour atteindre la posologie d'entretien (= dose minimale efficace permettant la disparition des crises). Dans le cas d'épilepsie généralisée, l'acide valproïque ou la lamotrigine peuvent être prescrits. S'il s'agit d'une épilepsie partielle, ces deux médicaments sont proposés ainsi que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine ou encore le lévétiracétam. [10]

Dans les deux cas, en présence d'effets indésirables importants, une monothérapie de substitution sera envisagée après une période transitoire de chevauchement des 2 médicaments. Si cela ne suffit toujours pas, il faut demander un avis spécialisé avec +/- un complément d'investigation (vidéo, EEG, EEG de sommeil) et seulement en 3^{ème} intention passer sur une bithérapie. Si cette bithérapie échoue, c'est une pharmacorésistance, une réévaluation en centre spécialisé est alors nécessaire.

Si le traitement de 1^{ère} intention est efficace, il sera poursuivi. [11]

I.9.2. Stratégie thérapeutique chez l'enfant

Si l'enfant est atteint d'une forme idiopathique bénigne d'épilepsie partielle, il ne prendra pas de traitement, sauf si les crises sont fréquentes et/ou diurnes. Dans ce cas-là l'acide valproïque ou une benzodiazépine, le clobazam sera prescrit.

Dans la forme non idiopathique de l'épilepsie partielle le traitement de 1^{ère} intention est le suivant : acide valproïque ou carbamazépine ou oxcarbazépine ou topiramate après 6 ans. Si le traitement s'avère efficace il est poursuivi en surveillant l'efficacité, la tolérance et l'observance.

Si l'enfant est atteint d'une épilepsie généralisée idiopathique bénigne, le traitement de 1^{ère} intention est : acide valproïque ou lamotrigine ou ethosuximide ou clobazam. Il en est de même dans la forme non idiopathique et l'épilepsie myoclonostatique.

Dans le Syndrome de Lennox-Gastaut, l'acide valproïque et/ou lamotrigine, felbamate ou topiramate ou le rufinamide (si résistance) seront proposés en 1^{ère} intention.

Pour les épilepsies non classées, l'acide valproïque ou le clobazam sont indiqués.

En cas d'échec du traitement de 1^{ère} intention tous types d'épilepsies confondus, un traitement de 2^{nde} intention sera envisagé après vérification de la bonne observance du traitement. [12]

Pour les adultes et les enfants, et préalablement à l'instauration du traitement antiépileptique, il faut supprimer la cause et les facteurs favorisants de l'épilepsie.

Un traitement ne sera prescrit que si l'épilepsie a été diagnostiquée, c'est-à-dire si le patient a fait au moins deux crises caractérisées avec EEG anormal en pointes-ondes.

Si une grossesse est envisagée, il faudra évaluer le rapport bénéfice/risque chez la patiente avant la conception sachant que la Lamotrigine est la thérapeutique la moins tératogène. La majorité des antiépileptiques se prennent par voie orale, cependant la forme injectable reste indiquée pour les états de mal épileptique et les crises aiguës. Ils se prennent généralement 1 à 3 fois par jour selon la demi-vie et la forme pharmaceutique. L'installation du traitement est progressive sur 3 à 4 semaines et dure 2-3 ans parfois à vie. Il ne faut jamais arrêter un traitement antiépileptique brutalement. Le sevrage ne sera réalisé que s'il y a eu une période sans crise de 2 à 3 ans, si l'EEG est normal et en absence d'étiologie et si le sujet est consentant.

I.10. Conclusion

L'épilepsie est une maladie neurologique stigmatisée induite par un dérèglement de l'activité électrique du cerveau. Le diagnostic de la maladie est essentiellement clinique et requiert la pratique d'un interrogatoire du patient et de sa famille. La médecine conventionnelle aussi appelée la médecine « du symptôme » permet de soigner les symptômes de diverses maladies. Dans l'épilepsie, les traitements médicamenteux sont nombreux sur le marché et permettent de contrôler les crises dans 70 à 80% des cas. La stratégie thérapeutique chez l'adulte et l'enfant diffère peu. Elle prône la monothérapie en 1^{ère} intention, la monothérapie de substitution en 2^{nde} intention puis la bithérapie si la monothérapie de substitution échoue.

CHAPITRE 2

La médecine non conventionnelle dans l'épilepsie

II. LA MÉDECINE NON CONVENTIONNELLE DANS L'ÉPILEPSIE

A partir du moment où le diagnostic de l'épilepsie est posé, le patient devient malade. Le caractère intrusif des crises, la prise d'un traitement antiépileptique, les effets indésirables des traitements sont lourds à supporter pour le patient. La maladie est grave mais le retentissement psycho-social dans la vie quotidienne du patient a plus d'impact.

La médecine conventionnelle permet de contrôler les crises d'épilepsie dans 70% des cas. Les 30% restants sont les patients dits pharmacorésistants. Le terme pharmacorésistance est utilisé lorsque des crises invalidantes persistent après deux années de traitement bien suivi ayant utilisé au moins trois médicaments antiépileptiques majeurs seuls ou en association. De plus en plus, les patients s'orientent vers les médecines parallèles.

La phytothérapie, l'aromathérapie et la nutrition en font partie et seront abordés dans ce chapitre.

Quelle place occupe ces trois médecines non conventionnelles dans l'épilepsie ? Et peuvent-elles constituer des solutions alternatives pour les patients pharmacorésistants ?

II.1. La phytothérapie et l'épilepsie

La phytothérapie vient du grec « *phytos* » qui signifie plante et « *therapeuo* » qui signifie soigner. C'est la médecine fondée sur l'utilisation des plantes ou substances actives issues des plantes dans un but thérapeutique préventif ou curatif. Depuis 1986, la phytothérapie est officiellement reconnue en France par le ministère de la santé. [13]

II.1.1 La médecine ayurvédique

La médecine ayurvédique est issue de la tradition indienne et existe depuis plus de 5000 ans. Le principe de l'Âyurveda est basé sur l'existence au sein du corps humain de 3 humeurs biologiques : Vata (de l'air), Pitta (du feu) et Kapha (de l'eau). Le déséquilibre de ces humeurs induit la maladie. Cette médecine prône la recherche de l'harmonie et du bien-être.

La première description de l'épilepsie dans la littérature ayurvédique date de 800 avant J-C. Les traitements proposés sont variables de la purgation à la détoxification en passant par la sudation. Puis, il existe différentes formes pharmaceutiques telles que les jus d'herbes frais, les formulations lipidiques, les décoctions, les préparations fermentées et les pilules.

Pas moins de 55 plantes ont été décrites dans la littérature ayurvédique comme ayant une activité anticonvulsivante. [14]

Le *Curcuma longa* (L.) (Zingiberaceae) ou Curcuma contient des curcuminoïdes qui ont une action anticonvulsivante sur des modèles animaux de type souris. C'est un antioxydant qui renforce l'inhibition GABAergique et améliore le statut cognitif de la souris épileptique en limitant le dommage oxydatif. De plus, il a été démontré que le fait d'englober la curcumine dans les liposomes permet d'augmenter la biodisponibilité de celle-ci. La co-administration de curcumine avec des doses sous-thérapeutiques d'antiépileptiques serait efficace dans la prévention des déficits cognitifs et limiterait le stress oxydatif chez les rats. [14]

Les extraits aqueux et alcoolique de *Glycyrrhiza glabra* (L.) (Fabaceae) ou réglisse ont une activité anticonvulsivante et améliorent le stress oxydatif. En effet, la glycyrrhizine est un triterpène présent dans les racines et rhizomes de la réglisse et possède des effets neuroprotecteurs.

Le baccoside A présent dans le *Bacopa monnieri* (L.) Pennell (Scrophulariaceae) réduirait les crises d'épilepsie et agirait en augmentant la concentration de GABA dans le striatum, l'hippocampe et le cortex cérébral. Il agit aussi en normalisant le glutamate, neurotransmetteur exciteur.

L'extrait aqueux de *Centella asiatica* (L.) Urban (Apiaceae) diminue la fréquence des crises et améliore les marqueurs cognitifs. Plus précisément, la fraction acétate d'éthyle est très efficace en tant qu'adjuvant à un antiépileptique conventionnel.

En revanche, *Acorus calamus* (L.) (Acoraceae) ou acore odorant est une plante utilisée dans la phytothérapie ayurvédique qui présente un paradoxe. L'huile d'acore contient de l'asarone, un composant actif qui a un effet protecteur sur les convulsions. De même, l'extrait hydroalcoolique d'acore odorant en association avec le valproate de sodium et la carbamazépine engendre une meilleure protection contre les crises. Pourtant, au sein de la même plante se trouve le bêta-asarone qui lui a un effet inducteur de convulsions. [14]

La phytothérapie ayurvédique a mis en évidence des plantes aux propriétés anti-convulsivantes qui ont été testées uniquement sur des modèles animaux. La première problématique que laisse entrevoir ce type de médecine est que les plantes sont très complexes et les composants actifs au sein d'une même plante peuvent avoir des effets diamétralement opposés.

Dans la médecine ayurvédique, les plantes sont très souvent utilisées en formulation c'est-à-dire que l'on utilise des associations de plusieurs plantes. Le raisonnement étant que si l'on utilise une formulation les effets néfastes d'un composant pourront être diminués par la présence d'un autre composant ou l'inverse que l'effet thérapeutique d'un composant soit potentialisé par la présence d'un autre.

II.1.2. La médecine chinoise : le cas du Ginseng et du Ginkgo biloba

La médecine chinoise répond à un principe fondamental qui est celui de la thérapie combinatrice. Il s'agit d'utiliser les plantes en formulation pour maximiser l'effet thérapeutique par une action synergique et améliorer les effets indésirables.

L'addition des formules à un traitement antiépileptique permet de diminuer la fréquence des crises dans l'épilepsie réfractaire. Ainsi, la phytothérapie pourrait jouer un rôle en tant que thérapie adjuvante.

En Chine, 5 formes de crises d'épilepsie ont été décrites. La médecine chinoise part du principe que les crises d'épilepsie sont causées par le foie. L'augmentation de la taille du foie causée par une déficience de celui-ci entraîne une stagnation du sang ou phlegme qui produit de la chaleur. Cette chaleur vient déranger le cerveau et génère une crise d'épilepsie.

Depuis des siècles, la médecine chinoise utilise des plantes dans le traitement de l'épilepsie.

Tableau 4 : 23 plantes traditionnellement utilisées en Chine pour traiter l'épilepsie. [15]

NOM DE LA PLANTE	SUBSTANCE ACTIVE	PROPRIÉTÉS
<i>Cynanchum otophyllum</i> C.K. Schneid.	Otophyllósíde A et B	Activité anticonvulsivante
<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	Baícallíne	Effet anticonvulsivant et neuroprotecteur Inhibition du stress oxydatif
<i>Gastrodia elata</i> Blume	Vanillíne	Effets anticonvulsivant, analgésique et sédatif
<i>Bupleurum chinense</i> Franch.	Saikosaponíne A Utilisation en formulation	Effet anticonvulsivant – réduction de la fréquence des crises en limitant la peroxydation lipidique
<i>Coptis chinensis</i> Franch.	Alcaloïde : berbéríne	Effets anticholinergique, antihypotenseur, antiarythmique, anti-ostéoporose, anti- tumoral, activité anticonvulsivante et effet déresseur-like. Action +++ sur les comorbidités psychiatriques de l'épilepsie
<i>Nandina</i> Thunb.	Alcaloïde : nanténíne	A faible dose, diminution des crises induites d'épilepsie et augmentation des effets sédatifs du phénobarbital et diazépam
<i>Piper nigrum</i> L.	Alcaloïde : pipéríne	Effets sur les acides aminés inhibiteurs et le système GABAergique – augmentation de la survie post-saisie
<i>Uncaria rhynchophylla</i> (Miq.) Miq. ex Havil.	Rhynchophyllíne, Isorhynchophyllí- ne	Protection contre la cytotoxicité neuronale
<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	N-hexane, acétate d'éthyle et n- butanol	Effet anticonvulsivant via une action sur le système cholinergique
<i>Crocus sativus</i> L.	Monoterpène aldéhyde : safranál	Effet bénéfique sur les convulsions : réduction de la durée des saisies, retardement du déclenchement des convulsions toniques et protection de la mort
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Gínggolídes et bilobalíde (présents dans la feuille de Gíngko)	Activité anticonvulsivante MAIS le bilobalíde renforce le métabolisme de la gínggotoxíne présente dans les graines du Gíngko : elle est pro convulsivante

<i>Acorus tatarinowii</i> Schott.	Asarone	Effet anticonvulsivant
<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	Utilisation en formulation	Réduction significative des convulsions induites
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingérone	Effet neuroprotecteur et inhibiteur du système glutamatergique. L'extrait de gingembre et les fractions ont des effets anti 5HT3. Augmentation du seuil épiléptogène. Mécanisme antioxydant, inhibition du stress oxydatif et action sur les courants calciques
<i>Matricaria recutita</i> (L.) Rauschert	Apigénine	Diminution du temps de latence dans les convulsions induites
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Flavonoïdes	Effet neuroprotecteur via ses propriétés antioxydantes
<i>Curcuma longa</i> L.	Curcumol	Activité anticonvulsivante : suppression des crises d'épilepsie
<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	Paeoniflorine	Effet inhibiteur sur la conductance calcique et effet protecteur sur les dommages neuronaux. Activité anticonvulsivante sur les crises fébriles
<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.	Alcaloïde : Sanjoinine A	Activité anticonvulsivante par inhibition de l'influx de calcium. L'extrait hydro alcoolique potentialise l'effet anticonvulsivant de la phénytoïne et du phénobarbital sans altérer leurs concentrations plasmatiques
<i>Astragalus mongholicus</i> Bunge	Fraction saponoside	Activité anticonvulsivante par protection contre le stress oxydatif et les dysfonctionnements mitochondriaux
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey	Ginsenosides	Activité neuroprotectrice par réduction de la durée et sévérité des crises
<i>Qiancengta</i>	Hyperzine A	Activité anticonvulsivante
<i>Pinellia ternata</i> (Thunb. ex Murray) Makino	Combinaison d'alcaloïdes	Activité anticonvulsivante par diminution de l'excitabilité glutamatergique et augmentation du GABA

L'activité anticonvulsivante de ces plantes est souvent attribuée à une inhibition du système excitateur glutamatergique et une augmentation du système gabaergique.

Ce tableau montre également que certaines plantes telles que le gingembre ou le buplèvre chinois de par leur action sur le stress oxydatif sont des plantes neuroprotectrices potentiellement utilisables dans l'épilepsie.

Un cas particulier qu'il convient de mettre en évidence est celui du *Ginkgo biloba* (L.). Effectivement au même titre que l'acore odorant, c'est une plante qui contient à la fois des

composés anticonvulsivant et proconvulsivant. Son utilisation dans le traitement de l'épilepsie est par conséquent fortement déconseillée.

Ces 23 plantes n'ont été testées que sur des modèles animaux. Le manque de standardisation et de sécurité restreint leur utilisation dans la médecine moderne.

La tradition constitue une base raisonnable dans l'utilisation des plantes pour continuer les évaluations précliniques avec des méthodes scientifiques modernes et peut-être de futures études cliniques.

Il existe un manque de reconnaissance dans la médecine moderne pour l'héritage des plantes. [15]

Pour aller plus loin dans l'exploration des données de la littérature, il convient de voir si des études ont été réalisées sur ces plantes. Deux plantes seront mises à l'honneur : la première est une plante traditionnellement utilisée pour les symptômes de l'asthénie tels que les états de fatigue passagers : Il s'agit du ginseng. La seconde est le ginkgo biloba. Cette plante aide à améliorer la mémoire et les fonctions cognitives en améliorant la microcirculation sanguine au niveau du cerveau.

Le Ginseng ou *Panax ginseng* (C.A.) Mey. appartient à la famille des Araliacées. C'est une plante utilisée par les Asiatiques depuis 2000 ans. Elle contient majoritairement des ginsénosides et des triterpénoides. (Figure 1)



Figure 1 : Illustration de Panax ginseng.

Plusieurs études ont montré l'activité du ginseng sur l'épilepsie.

L'activité varie en fonction de plusieurs facteurs, partie de la plante utilisée et origine géographique notamment.

Une première étude a été faite dans le but de démontrer l'action de trois préparations à base de ginseng (racines, feuilles, extrait concentré en ginsénosides) sur trois modèles épileptiques chimiquement induits (pilocarpine, pentylènetétrazole et acide kainique). [16]

- L'extrait concentré de ginseng partiellement purifié montre une activité anticonvulsivante dose-dépendante sur les trois modèles. Il augmente le temps de latence des crises, diminue la sévérité des crises, la perte de poids et les dommages neuronaux après l'induction des crises par la pilocarpine. Il réduit également la durée des crises et le taux de mortalité après l'induction par PTZ, ainsi que les effets délétères de l'acide kainique.
- L'extrait de racine augmente le taux de mortalité après l'induction de la crise d'épilepsie par la pilocarpine et l'extrait de feuilles induit une perte de poids.

La dose optimale d'extrait de ginseng partiellement purifié serait comprise entre 40 et 60 mg/kg. [16]

En outre les chercheurs ont montré la variabilité de composition entre le ginseng asiatique et le ginseng américain mais aussi entre les racines et les feuilles. La racine de ginseng américain contient 14,6% de Rb3 alors que l'asiatique en contient seulement 3,2%.

(Tableau 5)

Tableau 5 : Analyse des différents ginsengs. [16]

	Total ginsenosides	Rb ₁	Rb ₃	Rd	Total Rb ₁ , Rb ₃ , Rd	% that is in Rb group (by weight)
American root	30.2%	2.4%	14.6%	9.9%	26.9%	8.1%
American leaves/stems	85.2%	1.9%	19.2%	14.7%	35.8%	30.5%
Rb extract	94.7%	24.8%	46.4%	13.1%	84.3%	79.8%
Asian root	30.2%	1.9%	3.2%	7.1%	12.1%	3.7%
Asian leaves/stems	85.1%	3.9%	6.8%	11.9%	22.6%	19.2%

Cette étude montre donc que les différentes parties de la plante ne sont pas identiques sur le plan qualitatif et quantitatif. Cette variabilité constitue une limite à l'utilisation du ginseng en thérapie adjuvante dans l'épilepsie.

Le *Ginkgo biloba* (L.) est une plante constituée de nombreux composants différents à savoir des flavonoïdes, des glycosides, des anthocyanidines, des stérols et un sesquiterpène, le bilobalide.

Une expérimentation sur des lapins a testé l'action d'un extrait de feuilles séchées de ginkgo sur l'épileptogénèse en mesurant différents paramètres : l'intensité minimale du courant nécessaire à la décharge épileptique, la durée de la saisie après décharge, le nombre de stimulations électriques nécessaires pour le développement d'une crise d'épilepsie généralisée, le temps de latence nécessaire à la généralisation de la crise et enfin, le nombre de décharges épileptiques enregistrés sur l'EEG pendant la crise généralisée d'épilepsie. Aux termes de ces observations, l'extrait de feuilles a montré une activité proépileptogène chez les lapins et que le fait d'administrer l'extrait 5 jours avant ou le jour même de l'expérimentation n'a aucune influence sur le processus d'épileptogénèse. [17]

La médecine chinoise avait évoqué le fait que le Ginkgo biloba était une plante complexe renfermant de nombreux composés aux propriétés controversées. Dans les graines se trouve une toxine, la ginkgotoxine, qui agit par antagonisme compétitif du phosphate de pyridoxal, un coenzyme de la glutamate décarboxylase. Par antagonisme, la ginkgotoxine induit une diminution du coenzyme ce qui se traduit par la diminution de l'activité de l'enzyme glutamate décarboxylase impliquée dans la formation du GABA. Par conséquent, cette toxine a un effet proconvulsivant puisqu'elle diminue le taux de GABA dans le cerveau. [18]

Un bref communiqué de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie fut divulgué en 2001 pour sensibiliser au poison que représente cette ginkgotoxine suite au cas d'une jeune femme de 36 ans qui ne présentait aucun antécédent d'épilepsie et qui fut prise de convulsions généralisées après avoir consommé une importante quantité de graines de Ginkgo. [18]

A première vue, les médecins ne pensaient pas que les convulsions étaient dues aux graines de ginkgo qu'elle avait consommé pendant le repas. Or, tous les examens pratiqués, analyse de sang, électrocardiogramme, scanner cérébral, IRM et EEG à répétition, étaient normaux. Des médicaments antiépileptiques, phénobarbital et carbamazépine, lui furent administrés. Décidant de stopper ses médicaments, cette personne ne sera sujette à aucune crise pendant deux années consécutives. Ainsi, les résultats normaux des examens, des EEG et l'absence de saisie sur deux ans sans prise médicamenteuse sont des arguments défavorables à l'existence d'une épilepsie primaire ou secondaire qui serait induite par des lésions cérébrales organiques chez cette patiente. Par conséquent, ces convulsions généralisées sont imputables à la consommation de graines de Ginkgo biloba contenant la fameuse ginkgotoxine.

Le *Ginkgo biloba* (L.) apparaît donc comme étant une plante proconvulsivante.

Seulement, d'autres études telles que celle de ILHAN et Coll. ont démontré le contraire. [19] CE et Coll. parle même de cette plante comme étant une potentielle solution au phénomène de pharmacorésistance. [20]

En effet il faut rappeler que 30% des patients épileptiques ont une épilepsie réfractaire aux traitements médicamenteux. Alors le *Ginkgo biloba* (L.) peut-il pallier à ce phénomène de pharmacorésistance ?

Une étude a donc été réalisée afin d'étudier l'effet du ginkgo sur l'expression des protéines impliquées dans ce phénomène de résistance. [20]

La glycoprotéine P et la caspase 3 sont des protéines de la résistance possiblement impliquées dans le phénomène de résistance aux traitements antiépileptiques. La première contribue à l'intégrité de la barrière sanguine cérébrale et limite l'entrée de substances exogènes dans le cerveau, la deuxième est un médiateur de l'apoptose.

L'épilepsie a été induite chez ces souris par administration de PTZ sur une semaine puis les souris ont reçu un traitement par phénytoïne sur 14 jours. En association avec la phénytoïne, trois groupes de souris ont été constitués en fonction des traitements concomitants. Le premier groupe ne reçoit que le traitement par phénytoïne, le second reçoit en plus du vérapamil à raison de 20 mg/kg et le troisième et dernier groupe reçoit la combinaison phénytoïne + extrait de Ginkgo biloba dosé à 30 mg/kg.

La première observation faite est que la sévérité des crises d'épilepsie chez les souris est moins importante avec l'extrait de Ginkgo biloba qu'elle ne l'est dans le groupe contrôle négatif.

L'expression de la glycoprotéine P mise en évidence par Western-Blot est significativement diminuée chez les souris traitées par phénytoïne/vérapamil et phénytoïne/Ginkgo biloba par rapport au groupe uniquement traité par phénytoïne (saline groupe). (Figure 2)

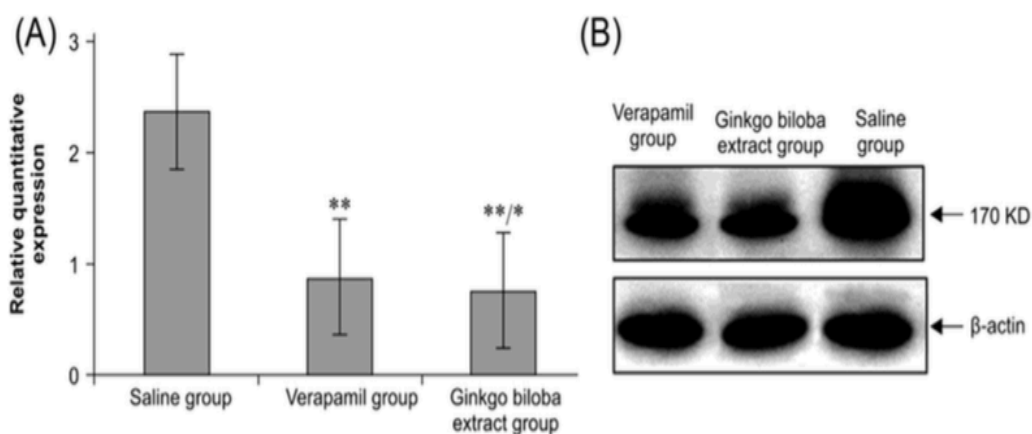


Figure 2 : Effets de l'extrait de G. biloba sur l'expression de la glycoprotéine-P (A) et par la technique de Western-Blot (B). [20]

Parallèlement, à la sous-expression de la glycoprotéine P on observe dans le groupe traité par phénytoïne + extrait de Ginkgo une augmentation significative de la concentration en phénytoïne dans le cerveau. (Figure 3)

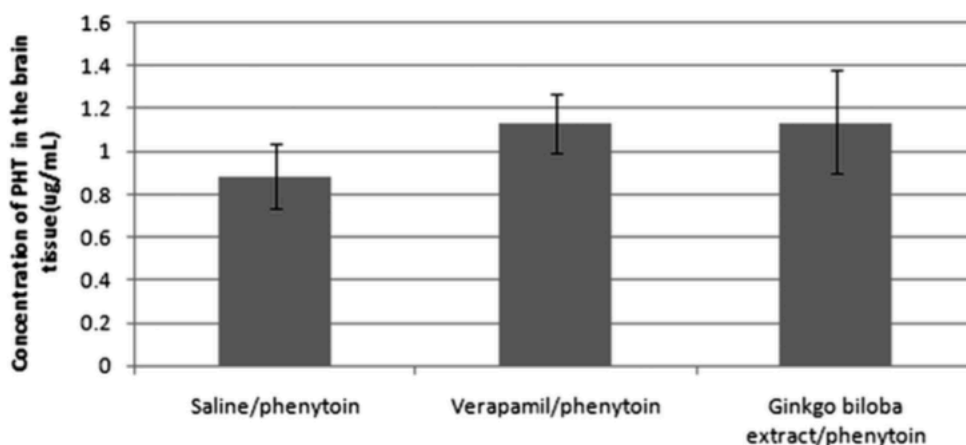


Figure 3 : Concentration de phénytoïne dans les différents groupes de souris. [20]

Cette observation confirme que la glycoprotéine P est une protéine impliquée dans le phénomène de pharmacorésistance et par conséquent le fait de diminuer son expression induit une augmentation des concentrations en antiépileptique dans le cerveau des souris épileptiques.

De même, dans le groupe traité par phénytoïne + extrait de Ginkgo biloba, l'expression de la caspase 3 est diminuée par rapport au groupe contrôle négatif.

Cette étude met en évidence deux éléments : la surexpression de la glycoprotéine P est à l'origine du phénomène de pharmacorésistance et son inhibition permettrait d'inhiber la résistance aux traitements antiépileptiques.

Ainsi l'extrait de Ginkgo biloba pourrait « renverser » la résistance à la phénytoïne chez les souris présentant une épilepsie réfractaire.

En proposant un traitement par phénytoïne chez tous les groupes de souris, l'étude a voulu permettre d'extrapoler ces résultats à l'échelle humaine.

Il est observé que lorsqu'une crise d'épilepsie est induite et qu'elle est traitée avec de la phénytoïne uniquement pendant 14 jours, il se produit une surexpression de la glycoprotéine P. Une corrélation significative est observée entre cette surexpression et la diminution de la concentration en phénytoïne dans le cerveau. Ce phénomène est inversé dans le groupe de souris qui reçoit l'extrait de Ginkgo biloba. Le taux de la glycoprotéine P diminue dans le cortex cérébral et l'hippocampe lors du traitement par phénytoïne + extrait de Ginkgo biloba entraînant ainsi une diminution significative de la sévérité des crises.

Une question se pose : est-ce que la combinaison d'un extrait de Ginkgo biloba et de phénytoïne pourrait être intéressant dans le but de diminuer le risque de pharmacorésistance ? Le Ginkgo biloba serait alors intéressant en tant que traitement adjuvant efficace et bien toléré dans le traitement de l'épilepsie. [20]

Le Ginkgo biloba serait donc une plante à la fois proconvulsivante et anticonvulsivante au vu des données expérimentales publiées dans la littérature jusqu'à aujourd'hui.

Par conséquent, il est nécessaire de mener à bien d'autres études avec des techniques modernes et standardisées car actuellement cette plante n'est pas reconnue comme traitement adjuvant dans la prise en charge de l'épilepsie.

II.1.3. Passiflore et Valériane : deux plantes à l'étude dans l'épilepsie

Ces plantes peuvent être conseillées aux patients souffrant d'anxiété, de nervosité ou de troubles du sommeil. L'épilepsie étant une maladie neurologique due à une hyperexcitabilité du cerveau, nous sommes en droit de nous demander si ces plantes présentent ou non un bénéfice dans l'épilepsie.

II.1.3.1. La valériane

Dans la littérature, la première description faite sur la valériane, *Valeriana officinalis* (L.) en rapport avec l'épilepsie date de 1592. Cette plante appartient à la famille des Valérianacées. C'est Fabio Colonna qui écrit avoir traité son épilepsie en prenant de la poudre de racine de valériane. D'autres cas seront retranscrits au fil des siècles suivants. Tissot, un médecin suisse du XVIII^{ème} siècle, auteur de l'ouvrage « Traité de l'Épilepsie » voit dans tous ces cas la possibilité que la valériane soit effectivement efficace mais seulement chez les patients dont l'épilepsie est apparue pendant l'enfance ou l'adolescence. En effet, Fabio Colonna était seulement âgé de 25 ans lorsqu'il publie son ouvrage relatant son expérience avec la valériane.

Les avis sont donc divergents autour de la question de la valériane en tant que premier anticonvulsivant naturel. Une certitude, l'agent anticonvulsivant au sein de la plante serait

l'isovaléramide, un amide dérivé de l'acide isovalérique (responsable de la mauvaise odeur de la valériane).

La littérature nous permet de constater que le rôle de la valériane en tant qu'anticonvulsivant dans l'épilepsie est très discuté depuis des siècles. Les extraits de racine de valériane sont utilisés depuis plus de 2000 ans.

De nombreux facteurs tels que son goût et son odeur désagréable, la variabilité de la composition chimique de la plante en fonction du moment de la collecte, de l'âge de la plante, des sous-espèces de valériane et des conditions de croissance de la plante sont responsables de la mise en retrait de la valériane en tant que plante utilisable dans l'épilepsie. [21]

Certaines expérimentations ont tout de même été réalisées sur des modèles animaux. L'une d'entre elles a pour objectif de démontrer que la valériane présente des propriétés anticonvulsivantes comme certains ont pu l'affirmer dans le passé et d'étudier le type d'interaction qui existe entre la valériane et les médicaments antiépileptiques (phénytoïne et clonazépam). [22]

L'acide valérianique seul, les extraits éthanolique et aqueux de valériane, ainsi que les combinaisons phénytoïne/extrait éthanolique, phénytoïne/extrait aqueux et clonazépam/extrait éthanolique, clonazépam/extrait aqueux ont été testés sur des poissons zèbres sur lesquels ont été induites des crises d'épilepsie par PTZ.

Il a été observé que l'acide valérianique et les extraits de valériane (éthanolique et aqueux) augmentent significativement le temps de latence nécessaire au déclenchement de la crise.

L'extrait éthanolique de valériane a un effet anticonvulsivant plus important que l'extrait aqueux. En effet, pour augmenter le temps de latence la concentration de l'extrait éthanolique est moins importante que celle nécessaire avec l'extrait aqueux. Le mode d'extraction de la valériane influence donc la qualité de l'extrait et ses propriétés anticonvulsivantes.

Les interactions avec les médicaments antiépileptiques montrent que le temps de latence chez les poissons zèbres traités uniquement avec de la phénytoïne est de 112 \pm 5 secondes, alors que celui-ci augmente sensiblement à 180 \pm 12 secondes avec l'extrait éthanolique de valériane. En revanche, un prétraitement par l'association phénytoïne/extrait éthanolique de valériane augmente significativement le temps de latence à 310 \pm 12 secondes soit 3 fois plus qu'avec la phénytoïne seule.

Il existe donc une interaction positive entre la phénytoïne et l'extrait éthanolique de valériane, alors que l'extrait aqueux de valériane le temps de latence est le même qu'il soit administré seul ou en association à la phénytoïne.

La combinaison clonazépam/acide valérianique augmente fortement le temps de latence à 1054 \pm 59 secondes. L'extrait éthanolique de valériane associée au clonazépam porte ce chiffre à 1172 \pm 10 secondes traduisant une potentialisation du clonazépam par l'extrait éthanolique de valériane. Tandis que l'extrait éthanolique seul induisait un temps de latence de 291 \pm 19 secondes et 373 \pm 13 secondes pour le clonazépam seul.

La différence d'action entre extrait aqueux et éthanolique s'explique par une teneur supérieure en acides valérianique et acétoxyvalérénique dans l'extrait éthanolique, d'où une meilleure efficacité de l'extrait alcoolique.

En conclusion, les combinaisons du clonazépam avec les extraits de valériane (de préférence l'extrait éthanolique) et l'acide valérianique potentialisent significativement le temps de

latence nécessaire au déclenchement de la crise d'épilepsie en comparaison avec l'utilisation isolée de chaque traitement. La valériane selon son mode de préparation ne contient pas les mêmes constituants chimiques et n'a pas les mêmes effets dans le traitement de l'épilepsie. Cette variabilité constitue un frein à son utilisation dans la prise en charge de l'épilepsie.

II.1.3.2. La passiflore

La passiflore, *Passiflora incarnata* (L.) est une plante grimpante appartenant à la famille des Passifloracées. Les parties aériennes sont utilisées essentiellement pour leur action sédative et anxiolytique.

Cette plante contient de nombreux flavonoïdes : la schaftoside, isoschaftoside, l'apigénine, la vitexine, l'isovitexine, la lutéoline, l'orientine, l'iso-orientine, les O-glucosides, la quercétine, le kaempférol et la vicénine-2. Elle bénéficie en outre de la plus grande concentration en acide γ -aminobutyrique (GABA) parmi 21 autres plantes examinées. Ainsi, elle pourrait avoir sa place en tant que thérapie adjuvante aux thérapies classiques dans la prise en charge de l'épilepsie.

ELSAS et Coll. ont testé cinq extraits issus du même échantillon de Passiflore dans le but de mettre en évidence des effets anticonvulsivants et anxiolytiques, chez des souris dont les crises d'épilepsie sont induites par le PTZ. [23]

Les extraits de passiflore sont préparés dans différentes conditions : plantes fraîches ou séchées, température d'extraction, solvant utilisé (éthanol ou eau) et durée d'extraction. La teneur en flavonoïdes et GABA est mesurée.

Tableau 6 : Analyse des différents extraits de *P. incarnata*. [23]

Extract	Total flavonoid content (% w/w of freeze-dried extract)	Relative content of individual flavonoids (% of total flavonoid)						
		Isoorientin-2''-O- β -glucopyranoside	Vicenin-2	Isoschaftoside	Schaftoside	Isoorientin	Isovitexin-2''-O- β -glucopyrano-side	Isovitexin
PAS 1	3.0%	1.8%	3.6%	14.5%	19.1%	13.2%	20.1%	18.9%
PAS 4	30.6%	0.5%	2.8%	13.3%	18.3%	7.6%	24.2%	14.5%
PAS 5	2.8%	1.6%	3.9%	15.4%	19.7%	16.1%	15.9%	20.0%
PAS 7	46.4%	0.9%	5.3%	20.7%	13.9%	10.3%	17.4%	19.3%
PAS 8	20.3%	1.1%	7.1%	23.4%	14.9%	8.0%	17.6%	12.2%

La quantité totale en flavonoïdes est variable selon les extraits. Elle a été mesurée par chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse. Les extraits les plus riches avec respectivement 30,6%, 20,3% et 46,4% de flavonoïdes ont bénéficié d'une extraction à chaud (100°C). Cependant la proportion de chaque flavonoïde reste identique. En revanche, c'est l'extrait réalisé à partir de plantes fraîches à faible température qui est le plus concentré en GABA.

La méthode d'extraction influence donc la composition en flavonoïdes et en GABA des extraits de passiflore. (Tableau 6)

Les effets biologiques observés sont une diminution de la fréquence et de la sévérité des crises induites par PTZ essentiellement avec les extraits PAS4 et PAS5, alors qu'une augmentation de l'anxiété a été observée avec les extraits PAS5 et PAS8. (Tableau 7)

Tableau 7 : Composition et effets biologiques des cinq extraits de *P. incarnata*. [23]

Extract	Extract yield (% w/w of dry plant material)	Flavonoid content (% w/w of the extract)	GABA content (% w/w of the extract)	Dose of dry passiflora herb equivalent to 1000 mg/kg/day of extract (g/kg/day)	Anxiogenic effects	Anticonvulsant effects
PAS 1	8.5	3.0%	3.8%	11.8	Medium	Absent
PAS 4	24.0	30.6%	2.0%	4.2	Low	Present
PAS 5	7.7	2.8%	2.1%	13.0	High	Present
PAS 7	9.8	46.4%	2.2%	10.2	Low	Absent
PAS 8	8.8	20.3%	2.9%	11.4	High	Absent

Il n'y a donc aucune corrélation entre la concentration en flavonoïdes et GABA et les effets anticonvulsivants ou anxiogéniques observés.

En effet, l'extrait le plus dosé en GABA ne présente aucun effet anticonvulsivant. De même l'extrait le plus dosé en flavonoïdes, composé soi-disant actif de la passiflore n'a aucun effet anticonvulsivant. L'effet anticonvulsivant n'est observé qu'avec les deux extraits présentant une concentration en GABA équivalente mais une composition en flavonoïdes diamétralement opposée ce qui permet de réfuter l'hypothèse selon laquelle aucune corrélation existe entre la composition chimique et l'effet anticonvulsivant observé.

Cette étude démontre que la passiflore peut avoir un effet anticonvulsivant. Cependant en fonction des méthodes de préparation des extraits, la composition chimique varie et peut induire des effets parfois contradictoires et imprévisibles. Le manque de connaissance de la composition chimique, la variabilité de celle-ci et le fait de ne pas être certain de l'effet observé sont autant d'arguments qui condamnent la passiflore à se limiter à ses indications thérapeutiques actuelles que sont l'anxiété et l'insomnie.

II.1.4. Le Cannabis

Le cannabis ou *Cannabis sativa* (L.) (Cannabaceae) est utilisée depuis des millénaires dans diverses indications thérapeutiques telles que la stérilité, l'impuissance, la diarrhée, l'anorexie, l'indigestion, les douleurs coliques, les spasmes musculaires et l'épilepsie. Cette plante contient une centaine de phytocannabinoïdes parmi lesquels les deux composants majoritaires sont le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD).

1/3 des patients épileptiques présentent une pharmacorésistance associée à une morbidité sévère et une augmentation du taux de mortalité.

II.1.4.1. Historique de l'utilisation du cannabis dans l'épilepsie [24]

La thérapie du cannabis pour l'épilepsie a été découverte sur des tablettes sumériennes datant d'il y a 3800 ans.

Dans la médecine arabe, l'histoire de Zahir-Al-Din est très intéressante puisqu'un patient atteint d'épilepsie fut guéri de la maladie par la musique et le cannabis. Les écrits de la médecine arabe, rapportent également que le jus de feuilles de cannabis était instillé dans la narine dans le but de traiter les patients épileptiques et que le THC serait l'agent actif de la plante.

Or dans des études récentes, il a été démontré que le THC, substance psychoactive, aurait un effet proconvulsivant et anticonvulsivant et serait responsable d'effets indésirables très sévères : déficits cognitifs et désordres psychiatriques chroniques. Le CBD lui a été testé sur des modèles animaux et présenterait un effet anticonvulsivant.

En 1557, Pierre Matthioli évoque l'utilisation d'une décoction de graine de chanvre pour traiter l'épilepsie.

A la Renaissance, les écrits sur le sujet sont faibles voire inexistantes ce qui induit une rupture dans l'intérêt porté à cette plante.

Dans la médecine indienne, la première enquête sur l'efficacité du cannabis dans le traitement de l'épilepsie date de 1840. Elle fut réalisée par O'Shanghnessy qui utilisa de fortes doses de teinture de cannabis pour soigner un enfant de 40 jours présentant des convulsions. Il ne remarqua aucun effet sédatif chez l'enfant suite à l'utilisation de cannabis.

En 1860, le rapport de McMeens rend compte du succès du cannabis dans l'épilepsie pédiatrique et évoque un excellent contrôle des crises d'épilepsie dans 4 cas chez l'adulte.

Reynolds parle, quant à lui de la limite à l'exploration du cannabis à savoir la variabilité de la composition des préparations et la prohibition politique.

En 1960, un regain d'intérêt pour le cannabis apparaît avec Mechouam et al. qui isolent, déterminent la structure et synthétisent le THC et le CBD, en plus d'identifier ce que sont les cannabinoïdes endogènes. Mechouam est le pionnier de l'essai pour tester le CBD dans l'épilepsie réfractaire.

En 1978, deux essais en double aveugle sont conduits par Mechoulam et Carlini. [25]

Le premier a étudié pendant 3 mois un groupe randomisé de 9 patients atteints d'épilepsie. L'un des groupes reçoit 200 mg/jour de cannabidiol et l'autre un placebo.

2 patients sur 4 traités par le cannabidiol ne présente plus de crises d'épilepsie au terme de ces 3 mois de traitement alors qu'aucun changement sur la fréquence des crises n'est observé dans le groupe placebo.

Le deuxième essai est réalisé sur une cohorte de 15 patients à nouveau divisés en 2 groupes, l'un de ceux-ci est traité par 400 mg/jour de cannabidiol et l'autre constitue le groupe placebo. La durée de l'essai est de 18 semaines. Sur les 8 patients traités par le cannabidiol, une forte diminution des crises d'épilepsie est observée chez 4 patients, pour les 3 autres, ils obtiennent une réduction partielle des crises comme dans le groupe placebo. L'effet indésirable le plus souvent rapporté par les patients est la somnolence. [25]

Dans des études récentes, les données humaines concernant l'efficacité du cannabis sur l'épilepsie sont faibles. Pour l'Association Médicale Britannique, le rôle des cannabinoïdes reste spéculatif.

En 1999, l'Institut de Médecine aux USA affirme que vu l'état des connaissances les cannabinoïdes ne sont pas indiqués dans le traitement de l'épilepsie.

En 2003 en Angleterre, un groupe de 69 patients épileptiques dont 34 d'entre eux ont utilisé du cannabis montre que son utilisation est bénéfique dans la maladie. 3 patients sur 69 pensent que la prescription médicale fonctionne mieux sans le cannabis. 8 ne font pas la différence entre les médicaments antiépileptiques et le cannabis et une personne ne se prononce pas.

En Italie, une étude est réalisée sur 18 enfants pharmacorésistants traités avec une faible dose de cannabidiol dissout dans de l'huile de maïs. Une amélioration de la fréquence des crises et une diminution de la sévérité des crises d'épilepsie ont été observés. [26]

II.1.4.2. Fonctionnement du système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est constitué de deux récepteurs CB1 et CB2. Ces récepteurs fonctionnent avec des ligands endogènes. L'activation des récepteurs aux cannabinoïdes en fonction de l'excitabilité neuronale dépend de la synthèse des ligands. Ce système est responsable de nombreux processus tels que le processus inflammatoire, le métabolisme énergétique, l'immunité, la mémoire, l'humeur et les systèmes de récompense cérébrale.

La suractivation du système endocannabinoïde peut être à l'origine d'une obésité, d'un diabète de type 2, de problèmes métaboliques et de maladies du foie.

Le récepteur CB1 est localisé dans le SNC au niveau du néocortex, de l'hippocampe et du cervelet, et également en périphérie, alors que le récepteur CB2 est plutôt localisé au niveau du système immunitaire. Le récepteur CB1 est impliqué dans de nombreuses fonctions : la régulation de la consommation alimentaire, la réponse à la nouveauté et au stress, le comportement addictif, l'odorat, l'activité cardiovasculaire, la régulation de la fonction hépatique et du tractus gastro-intestinal.

Il semblerait que le THC agisse sur ce récepteur CB1 car c'est une substance psychoactive qui peut entraîner un comportement addictif dont la régulation se fait via le récepteur CB1.

Le récepteur CB2 est moins connu en termes de fonction. De même, l'action du cannabidiol sur les récepteurs aux cannabinoïdes demeure inconnue. Plusieurs hypothèses sur son mécanisme sont évoquées notamment une possible action sur les récepteurs sérotoninergiques ou NMDA, par régulation des flux de calcium, amélioration de la concentration en adénosine ou par interaction avec les récepteurs GABA. Une action synergique existe entre le THC et le CBD, ce dernier permet en effet de diminuer ou de neutraliser les effets néfastes du THC.

A noter que 2,5% de la population adulte dans le monde consomme du cannabis à usage récréatif.

Sur 215 patients interviewés avec une épilepsie diagnostiquée et utilisant du cannabis à usage récréatif, 90% d'entre eux disent ne ressentir aucun bénéfice de la substance sur la maladie. 7% pensent ressentir une amélioration des crises et le reste des patients pensent au contraire que le cannabis entraîne une dégradation de la maladie.

De même, il a été rapporté que l'utilisation récréative du cannabis aurait un effet délétère sur l'épilepsie et aggraverait en particulier les épilepsies généralisées.

Lors de la consommation de cannabis, le THC induit des symptômes psychoactifs que sont : relaxation, euphorie, anxiété, augmentation de la sociabilité, changement de la personnalité, modification de la perception du temps, altération de la mémoire, tachycardie, modification de l'appétit. En augmentant les doses, une confusion, des hallucinations auditives et visuelles et une paranoïa sont observées. Le cannabis peut entraîner des phénomènes d'ischémie dans le cerveau.

Les symptômes du sevrage au cannabis sont des tremblements, une insomnie, des problèmes gastro-intestinaux, une envie irrésistible de cannabis (craving), une perturbation du sommeil, une diminution de l'appétit et un délirium. [26]

II.1.4.3. Programme de traitement par le CBD

En 2015, SZAFIARSKI et Coll. [27] ont réalisé une étude sur l'effet du CBD dans le traitement de l'épilepsie sur une cohorte de 51 patients (23 enfants et 28 adultes) présentant une épilepsie réfractaire aux traitements antiépileptiques. Chez 49% des patients, une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie de 50% a été observée sur les 6 mois de durée de l'étude.

L'étude a porté sur un échantillon plus grand de 81 patients (42 enfants et 39 adultes). Les patients ont débuté l'étude avec une dose initiale de 5 mg/kg/jour de CBD, dose qui a été augmentée progressivement par palier de 5 mg/kg/jour toutes les deux semaines jusqu'à atteindre une dose maximale de 50 mg/kg/jour.

A la fin de l'étude, la réduction de la fréquence des crises associée à une dose de CBD d'environ 20-25mg/kg/jour est statistiquement significative. Parmi les 39 adultes de l'étude, 74% d'entre eux montre une réduction de la fréquence des crises de 25% tandis qu'une réduction de plus de 50% des crises est observée chez 56% des patients (enfants et adultes). [27]

II.1.4.4. Epidiolex, un médicament à l'étude

Le laboratoire GW Pharmaceuticals a sponsorisé 4 essais cliniques randomisés pour évaluer l'efficacité de l'Epidiolex, médicament contenant 98% de cannabidiol sous forme liquide, versus un placebo chez des patients présentant une épilepsie réfractaire. [28] L'efficacité du cannabidiol a tout d'abord été testée dans deux syndromes majeurs d'épilepsies réfractaires que sont le Syndrome de Dravet et le Syndrome de Lennox-Gastaut.

Concernant le syndrome de Dravet, la population étudiée est de 120 patients qui ont tous déjà été traités par 4 antiépileptiques. Ces patients ont une fréquence mensuelle de crises d'épilepsie estimée à 13 crises par mois. L'étude est randomisée, en double-aveugle. Deux groupes sont constitués : le premier reçoit l'Epidiolex à la dose de 20 mg/kg/jour, le second reçoit le placebo en complément des médicaments antiépileptiques. Les observations faites sont les suivantes : chez les patients traités par l'Epidiolex, une réduction de 39% des crises d'épilepsie est constatée contre une réduction de seulement 13% avec le placebo.

Les effets indésirables ont été rapportés chez plus de 10% des patients traités par Epidiolex : somnolence, fatigue, diarrhée, vomissements, infection respiratoire et convulsions. L'incidence des effets indésirables est de 10 patients du groupe Epidiolex et 3 patients du groupe placebo. 8 patients Epidiolex et 1 patient du groupe placebo ont décidé d'arrêter l'étude à cause de la survenue de ces effets indésirables.

Cette étude suggère que la prise de CBD à une dose d'environ 20 mg/kg/jour entraîne une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie.

Pour le syndrome de Lennox-Gastaut, la population étudiée est de 171 patients âgés de 2 à 55 ans et présentant une épilepsie réfractaire aux traitements antiépileptiques. L'étude est

randomisée, en double-aveugle. Les deux groupes restent les mêmes que précédemment. La prise de CBD ou du placebo ne se substitue en aucun cas aux médicaments antiépileptiques pris par les patients. Ces patients sont en moyenne sous 6 antiépileptiques et font en moyenne 74 crises par mois. La mesure de la fréquence des crises débute dès l'instauration du traitement par CBD et continue pendant la titration et ce jusqu'à la fin de l'étude qui dure 12 semaines.

Au cours du 1^{er} mois de la thérapie, une réduction de 44% de la fréquence des crises est observée dans le groupe traité par Epidiolex versus 22% dans le groupe placebo. Les effets indésirables observés sont les mêmes que ceux obtenus avec l'étude sur le syndrome de Dravet : 86% des patients traités par CBD sont concernés versus 69% du groupe placebo. 23% des patients du groupe Epidiolex ont ressenti des effets indésirables sévères.

Cette étude prouve que la prise d'Epidiolex entraîne une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

La troisième expérimentation toujours dans le syndrome de Lennox-Gastaut, a pour but d'étudier l'influence de la dose de CBD sur le contrôle des crises d'épilepsie sur une cohorte de 225 patients âgés de 2 à 55 ans avec une épilepsie résistante aux traitements antiépileptiques.

Tableau 8 : Résultats de l'étude d'augmentation de dose d'Epidiolex sur la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie dans le syndrome de Lennox-Gastaut. [29]

Groupes patients	Randomisation des patients en 3 groupes		
	Epidiolex 20 mg/kg/jour n = 76	Epidiolex 10 mg/kg/jour n = 73	Groupe Placebo n = 76
% de réduction de la fréquence des crises	42%	37%	17%
% de survenue des EI	94%	84%	72%

Les effets indésirables sont observés chez plus de 10% des patients dans les groupes Epidiolex : somnolence, diarrhée, vomissements, nasopharyngite, et état de mal épileptique. 1 patient du groupe Epidiolex 10 mg/kg/jour, 6 patients du groupe Epidiolex 20 mg/kg/jour et 1 patient placebo arrêtent l'étude à cause des effets indésirables. Des effets indésirables sévères ont été observés chez 13 patients des deux groupes Epidiolex.

L'augmentation de la dose d'Epidiolex à 20 mg/kg/jour s'accompagne d'une augmentation de la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie et de l'augmentation également de la survenue d'effets indésirables.

A noter que l'effet placebo pour le cannabis est très important en particulier chez les enfants. Il peut constituer un biais à l'étude de l'efficacité thérapeutique du cannabis.

Suite à ces trois études, le laboratoire décide de sponsoriser un 4^{ème} essai clinique randomisé, en double-aveugle complet sur une population de 214 patients âgés de 1 à 30 ans. Ces patients

présentent une épilepsie pharmacorésistante. [28] Cette étude réalisée sur 12 semaines regroupe les cas d'épilepsie réfractaire les plus sévères issus de 11 centres d'épilepsie aux USA.

Au départ les patients reçoivent une dose initiale de CBD de 2-5 mg/kg/jour puis une titration se fait progressivement jusqu'à atteindre la dose maximale de 25-50 mg/kg/jour de CBD.

Deux groupes sont constitués : un groupe de 162 patients pour tester la sécurité et la tolérance du CBD et le second groupe de 137 patients pour l'évaluation de l'efficacité. Les critères d'éligibilité sont variables en fonction des centres d'épilepsie. Globalement, les patients présentent tous une épilepsie résistante à minimum 4 médicaments antiépileptiques. Ce sont des patients qui font en moyenne 4 crises d'épilepsie par mois avec des signes moteurs. Pour les patients qui seraient sous régime cétogène ou régime modifié d'Atkins, il est précisé que le ratio de carbohydrates/protéines soit stable 1 mois avant l'inclusion dans l'étude. Les anomalies hématologiques, hépatiques et l'initiation d'un traitement par felbamate et viagabatrine 6 mois avant la 1^{ère} visite clinique de l'étude constituent les critères d'exclusion de l'étude.

Au niveau du protocole, dans un premier temps les patients sont en phase d'observation c'est-à-dire que 4 semaines avant de recevoir la dose initiale de CBD, ils doivent noter dans un carnet la fréquence des crises, la nature des crises et leur durée. Après cette phase d'observation, la première dose d'huile de CBD pure à 99% dissoute dans une solution huileuse de sésame est administrée aux patients. Tout au long de l'étude les traitements antiépileptiques sont maintenus si possible à des doses constantes. Or dans certains cas, il a fallu diminuer les doses des antiépileptiques car la prise de CBD majorait la sédation induite par les antiépileptiques.

Le CBD est un inhibiteur enzymatique des cytochromes CYP450 et CYP2C19 qui métabolisent les médicaments antiépileptiques. Par conséquent, le CBD peut augmenter les concentrations en antiépileptiques et induire une majoration de leurs effets indésirables.

Toutes les deux semaines, les visites cliniques ont lieu au cours desquelles le carnet de crises de chaque patient est analysé et le recensement de la tolérance et des EI sous CBD est effectué en se basant soit sur *le Liverpool Adverse Events Profile* ou *le Pediatric Epilepsy Side Effects Questionnaire* en fonction de l'âge du patient. Lors de ces visites cliniques, des analyses de sang sont faites ainsi que la surveillance des fonctions rénales, hépatiques, les concentrations plasmatiques des antiépileptiques au début de l'étude puis après 4, 8 et 12 semaines.

Les résultats montrent que :

- La dose moyenne de CBD à 12 semaines était de 22,9 mg/kg/jour dans le groupe d'analyse de sécurité et 22,7 mg/kg/jour dans le groupe qui teste l'efficacité.
- 128 patients sur les 162 inclus dans l'étude ont ressentis des effets indésirables. Les plus fréquemment rapportés sont la somnolence, une diminution de l'appétit, diarrhée, fatigue et des troubles de la marche. 48 patients ont ressenti des effets indésirables sévères et 20 d'entre eux ont eu des effets indésirables possiblement en lien avec le CBD qui sont l'état de mal épileptique, diarrhée, pneumonie et perte de poids.

Une analyse post-hoc montre que la dose de CBD n'est pas corrélée au nombre d'effets indésirables rapportés. De même aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le CBD et la somnolence et la fatigue ressentie. Les patients sous une dose de 15

mg/kg/jour ont surtout été sujets à des diarrhées et une perte de poids par rapport aux patients qui étaient sous des doses de CBD < à 15mg/kg/jour.

- Les patients ont été divisés en fonction du type de crises d'épilepsie dans l'objectif d'évaluer la réduction de la fréquence des crises par le CBD en fonction du type de crise. La fréquence moyenne des crises avec signes moteurs était de 30.0 au début de l'étude et a diminué à 15.8 après 12 semaines de traitement par CBD.

- Sur les 95 patients présentant majoritairement des crises d'épilepsie à prédominance motrice, 54 patients présente une réduction de 50% des crises, 29 patients une réduction de 70% et 12 patients une réduction de 90%.

- Sur les 32 patients avec des crises atoniques, 18 patients ont une réduction de 50% de la fréquence des crises et 5 patients n'ont plus du tout de crises.

- Sur les 65 patients avec des crises toniques, 26 patients notent une réduction de 50% de la fréquence des crises et 7 patients sont dépourvus de crises d'épilepsie.

- Sur les 89 patients avec des crises tonico-cloniques, 30 patients observent une réduction de 50% de la fréquence des crises et 8 patients ne présentent plus de crises.

Le CBD aurait une meilleure efficacité sur les crises d'épilepsie avec signes moteurs et donc les crises partielles d'épilepsie.

Sur les autres types de crises, une efficacité est malgré tout observée car plusieurs patients montrent une réduction de moitié de la fréquence de ces crises.

Tableau 9 : Comparaison des résultats dans le Syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut.

[29]

	Syndrome de Dravet	Syndrome de Lennox-Gastaut
% de réduction des crises motrices mensuelles	49,8%	36,8%
% de réduction des crises toniques	69,2%	44,4%
% de réduction des crises atoniques	83,3%	68,8%
% de réduction des crises tonico-cloniques	46,7%	0%
% de réduction toutes crises confondues	42,7%	35,5%
Patients sans saisie	1 patient	Aucun patient

Le CBD est plus efficace dans le traitement des épilepsies réfractaires du Syndrome de Dravet en effet, les valeurs des pourcentages de réduction des crises d'épilepsie dans le Syndrome de Dravet avec le CBD sont plus élevées que dans le Syndrome de Lennox-

Gastaut. Cependant, l'étude affirme que cette différence entre les deux syndromes n'est pas significative.

En conclusion, il est indéniable qu'une réduction de la fréquence des crises est observée sous CBD. La sécurité et la tolérance du CBD sont acceptables puisque seulement 5 patients sur les 162 inclus dans cette étude internationale ont décidé de quitter l'étude à cause des effets indésirables. Parmi ces effets indésirables, la diarrhée et la perte de poids sont imputables au CBD ou à l'huile de sésame dans laquelle il est dissout.

Les données qui biaisent cette étude sont l'absence d'un groupe contrôle pour comparer au groupe des patients sous CBD, une dose maximale de CBD non atteinte par l'ensemble des patients au terme des 12 semaines de traitement qui peut être à l'origine d'une sous-estimation de l'efficacité du CBD, et de possibles interactions médicamenteuses entre le CBD et les médicaments antiépileptiques. [29]

II.1.4.5. Témoignages sur l'utilisation thérapeutique du cannabis

Depuis des millénaires, la littérature est faite de témoignages multiples et variés sur le cannabis et son efficacité potentielle dans le traitement des épilepsies réfractaires.

L'un des témoignages les plus marquants de notre époque est celui de Charlotte Figi. Celle-ci est une américaine qui à l'âge de 3 mois présente une première crise d'épilepsie. Les années passent et les crises d'épilepsie sont de plus en plus fréquentes avec une fréquence de 300 crises par semaine. Ces crises durent longtemps et entraîne la perte de conscience de la petite fille et des spasmes musculaires.

Le diagnostic est posé, c'est le syndrome de Dravet aussi appelé épilepsie myoclonique sévère du nourrisson. Les traitements antiépileptiques étant inefficaces sur cette petite fille, ses parents se tournent alors vers des médecines alternatives, premièrement le régime cétogène qui permettra à la petite fille de ne pas subir de crises pendant deux années mais les effets indésirables de ce régime alimentaire sont néfastes et les crises d'épilepsie finissent par réapparaître. En deuxième recours, les parents pensent à l'utilisation du cannabis sans vraiment savoir à quoi ils exposent leur enfant. Ils se procurent alors une variété de cannabis pauvre en THC et enrichie en CBD et la transforme en huile sachant qu'aux USA il est légal de consommer du cannabis. Ils donnent de petites doses d'huile à Charlotte et les crises disparaissent progressivement. A l'âge de 7 ans, la fréquence des crises est passée de 300 par semaine à 2 ou 3 crises par mois ce qui est remarquable.

Son histoire a permis de changer la législation sur l'utilisation du cannabis thérapeutique en Amérique. [30]

Les nombreuses enquêtes réalisées aux USA chez les parents des enfants atteints d'épilepsie qui essaient le cannabis montrent une réduction de la fréquence des crises chez les enfants ainsi que des effets indésirables positifs tels qu'un bon état d'esprit, une amélioration de la vigilance et un meilleur sommeil.

Ces enquêtes ne sont pas valables scientifiquement car les effets observés varient en fonction des interactions médicamenteuses, des taux variables de THC et de CBD, de la contamination des variétés par les champignons ou pesticides, entre autres. [31]

Malgré une littérature riche en cas de patients épileptiques ayant vu une amélioration de la fréquence de leurs crises sous CBD, la législation actuelle en France ne reconnaît pas le cannabis comme ayant un intérêt thérapeutique dans l'épilepsie. De plus la variabilité dans la composition de la plante, les taux de THC responsables des effets psychoactifs du cannabis et la variabilité individuelle de chaque patient épileptique ne permettent pas de placer le cannabis sur la liste des médecines parallèles ayant une efficacité reconnue scientifiquement dans l'épilepsie.

II.1.5. Bilan de la phytothérapie dans l'épilepsie

Les plantes présentent des propriétés intéressantes dans le domaine médical car elles renferment des composés actifs.

Certaines plantes ont soi-disant un effet thérapeutique dans le contrôle des crises d'épilepsie. En effet, au vu de la définition de la maladie, il semblerait logique que des plantes aux vertus relaxantes telles que la camomille, la valériane ou la passiflore aient des propriétés thérapeutiques dans le traitement de l'épilepsie. Et pourtant, les preuves scientifiques demeurent insuffisantes sur le sujet.

Cependant l'utilisation des plantes pour se soigner est loin d'être anodine.

Pour exemples, citons deux plantes décrites comme ayant un rôle thérapeutique dans l'épilepsie que sont Betony (*Stachys officinalis*) et Kava (*Piper methysticum*). [32]

- *Stachys officinalis* (L.) Trevis. (Lamiaceae) ou Betony est une plante qui répond à plusieurs indications thérapeutiques : anxiété, bronchite, asthme, palpitations, épilepsie, douleurs dentaires et diarrhée entre autres. Pendant le Moyen-âge, cette plante était très regardée en vertu de la vaste gamme de maladies dans laquelle elle pouvait exercer un effet thérapeutique. Les tannins ont été décrits comme les composants actifs de la plante, ils représentent 15% de sa composition totale. En revanche, de nombreux effets indésirables ont été rapportés dans la littérature suite à l'utilisation de cette plante tels que des diarrhées, nausées, anorexie, hypotension et des troubles hépatiques. La plante Betony est contre-indiquée chez la femme enceinte car elle induit des contractions utérines.

- *Piper methysticum* (G.) Forst. (Piperaceae) ou Kava est très utilisée pour ses propriétés anxiolytiques. Des cas affirment qu'elle aurait un effet thérapeutique dans le traitement de l'épilepsie. Indiquée dans l'insomnie, l'asthme, la dépression, les spasmes musculaires, ses effets cliniques sont la relaxation musculaire, l'euphorie, une activité anesthésique et des propriétés fongistatiques.

Cette plante présente des effets indésirables à savoir une hyporéflexie, une sédation, de la diarrhée, une thrombocytopénie, une perte de poids, de la dyspnée et une hématurie.

Un autre fait important dans l'utilisation de la phytothérapie est le phénomène d'interactions entre les plantes et les médicaments. Les composants de la plante peuvent agir sur l'absorption et le métabolisme de certaines substances médicamenteuses. Ce phénomène peut se faire par action sur le système enzymatique P450 ou sur le système de transport de la glycoprotéine P qui limite l'entrée de substances exogènes dans le cerveau. Par induction ou inhibition de ces systèmes, les plantes peuvent induire une concentration sous-thérapeutique d'un médicament antiépileptique par exemple ou au contraire majorer sa toxicité.

Les plantes n'interagissent pas seulement avec les traitements antiépileptiques mais peuvent également interagir avec des médicaments relatifs à d'autres maladies. Pour exemple,

la plante Betony a tendance à diminuer la pression artérielle par conséquent elle sera à l'origine d'une majoration de l'effet d'un médicament antihypertenseur. De même que l'alcool et les benzodiazépines augmentent la sédation induite par le Kava.

Certaines plantes sont proconvulsivantes et seront donc à proscrire chez les patients épileptiques. L'une d'entre elle est plutôt une substance issue d'une plante très largement consommée dans le monde entier : la caféine. Elle est retrouvée dans plusieurs plantes telles que le café (*Coffea arabica*), le thé (*Camellia sinensis*), le cacao (*Theobroma cacao*), le guarana (*Paulinia cupana*), le maté (*Ilex paraguayensis*) et le cola (*Cola acuminata*). [33] Elle est souvent accompagnée par des méthylxanthines tels que la théophylline et la théobromine.

Il a été observé que la caféine et notamment la théophylline avait un effet inducteur de crises d'épilepsie. La caféine agit sur le seuil épiléptogène en le diminuant et prolonge la durée des crises d'épilepsie. [33]

Beaucoup de préparations ou de médications sans ordonnance contiennent de la caféine, il est important d'en informer le patient épileptique afin d'éviter cet effet proconvulsivant très dangereux.

Les médecines traditionnelles indienne et chinoise ont posé les fondements de la phytothérapie. A travers les siècles, les plantes ont suscité un vif intérêt chez les hommes qui voient en elle une façon « naturelle » de se soigner. Seulement, les plantes ne sont pas totalement dénuées d'effets toxiques. Elles peuvent altérer l'efficacité et les effets indésirables des autres médicaments pris par le patient et agir sur le seuil épiléptogène. Les plantes sédatives peuvent potentialiser les effets cognitifs et sédatifs des médicaments antiépileptiques.

De nombreuses études sur l'efficacité thérapeutique dans l'épilepsie ont été réalisées uniquement sur des modèles animaux. A l'heure actuelle, les données en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance sont insuffisantes pour les recommander en tant que traitement adjuvant de l'épilepsie.

Il est indispensable de considérer la phytothérapie en tant que médecine complémentaire à la médecine traditionnelle. Jamais une plante médicinale n'a prétendu remplacer un médicament antiépileptique.

L'épilepsie est une maladie complexe. Les plantes peuvent subir des variations de composition en fonction du moment de la récolte, des conditions de croissance, de la possible contamination par des impuretés, autant de facteurs qui compromettent leur sécurité d'emploi. Il reste encore des études cliniques à réaliser avec des méthodes modernes de standardisation pour tester et évaluer au mieux l'efficacité de ces plantes.

II.2. L'aromathérapie dans l'épilepsie

L'aromathérapie est l'utilisation des huiles essentielles à des fins thérapeutiques.

C'est une méthode naturelle qui repose sur l'activité des molécules biochimiques contenues dans les huiles essentielles.

Certaines huiles essentielles présentent-elles des propriétés thérapeutiques intéressantes dans l'épilepsie ?

II.2.1. Généralités sur les huiles essentielles

La définition d'une huile essentielle selon la Pharmacopée européenne est : « Produit odorant généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ».

Une huile essentielle est donc une essence distillée de la plante aromatique.

Les huiles essentielles sont extraites par différentes techniques : distillation par entraînement à la vapeur d'eau, distillation sèche ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage.

Elles sont utilisées depuis des millénaires en Chine, en Inde, au Moyen-Orient et dans de nombreux pays. Les premières expérimentations datant du XX^{ème} siècle démontrent le pouvoir antiseptique de celles-ci.

Il est très important lors de l'utilisation des huiles essentielles de respecter le nombre de gouttes recommandé, la fréquence d'application ou de prise ainsi que la durée d'utilisation.

Les huiles essentielles peuvent être utilisées par voie orale sur un comprimé neutre, par olfaction ou en usage externe très souvent diluée dans une huile végétale douce. [34]

II.2.2. Composition chimique des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes. La composition chimique est variable au sein d'un même genre ou d'une même espèce en fonction de nombreux facteurs (qualité du sol, climat, altitude, culture, récolte et mode d'extraction).

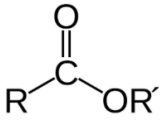
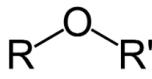
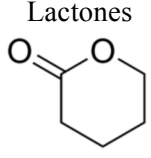
Les terpènes et les terpénoïdes sont les composés majoritaires présents dans les huiles essentielles, au côté des composés aromatiques de faible poids moléculaires. Les plus fréquents sont les monoterpènes (C10) et les sesquiterpènes (C15). Les terpènes varient entre eux par leurs fonctions et leur structure.

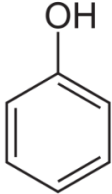
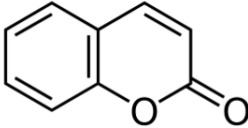
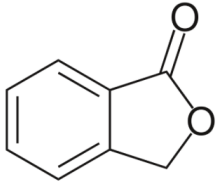
Cependant il existe une relation structure –activité dans les huiles essentielles.

Tableau 10 : Classification des terpénoïdes présents dans les huiles essentielles. [35]

Fonction chimique	Carbures (Combinaison atomes de C et H)	Alcools $\begin{array}{c} H \\ \\ R - C - OH \\ \\ R' \end{array}$	Aldéhydes $\begin{array}{c} O \\ \\ R - C - H \end{array}$	Cétones $\begin{array}{c} O \\ \\ R - C - R^1 \end{array}$
Composés	Limonène, pinène, terpinène, paracymène et camphène	Linalol, géraniol, citronellol, terpinèn-4-ol, menthol et bornéol	Citrals et citronellal	Verbénone, thujone, bornéone, menthone, carvone

Propriétés	Anti-infectieux, antiseptique, mucolytique et expectorant, antalgique	Anti-infectieux, tonique général et nerveux , bactéricide à large spectre, anesthésiant, immunostimulant	Anti-infectieux, anti-inflammatoire très puissant, tonique général, calmants et sédatifs , digestive, bons cicatrisants Composés dermocaustiques et photosensibles	Anti-infectieux, à faible dose calmants, sédatifs, hypothermisants, à doses élevées ou répétées les HE riches en cétones sont neurotoxiques, stupéfiantes et proconvulsivantes (toxicité dose dépendante)
HE concernées	Essences d'agrumes, HE de Pin Sylvestre, Ciste, Thym, Ravintsara	HE de Lavande fine, Géranium Rosat, Tea tree, Palmarosa	HE de Citronnelle de Java, Eucalyptus citronné, Mélisse, Citron, Bergamote	HE de Saug officinale, Romarin à Camphre, Menthe Poivrée, Carvi, Hélichryse Italienne

Fonction chimique	Oxydes (Combinaison atome O et autre)	Esters 	Ethers 	Lactones 
Composés	1,8-cinéole, oxyde de linalol	Acétate de bornyle, de linalyle, benzoate de benzyle	Méthyl-chavicol, apiol, safrol, myristine	Alantolactone, xanthadine, costunolide
Propriétés	Anti-infectieux, expectorant, stomachique, carminative, immunomodulante	Spasmolytiques, sédatifs, anticonvulsivants Antidépresseurs HE peu toxiques et peu agressives	Antispasmodique, antiallergique, antalgique	Mucolytique et expectorante, anti-infectieux, immunostimulant, hépatostimulante A forte dose neurotoxiques et abortives
HE concernées	HE d'Eucalyptus, de Laurier Noble, Ravintsara, Niaouli	HE de Saug sclarée, Petit Grain Bigarade, Géranium Rosat	HE de Basilic, Estragon, Fenouil	HE de Laurier Noble, Camomille romaine, Hélichryse italienne

Fonction chimique	<p>Phénols</p> 	<p>Coumarines</p> 	<p>Phthalides</p> 
Composés	Carvacrol, Thymol et eugénol	Alantolactone, xanthadine, costunolide	Z-ligustilide, Z-butylidenphthalide
Propriétés	<p>Anti-infectieux puissant, antalgique, antispasmodique, tonique et antiallergique</p> <p>A doses élevées obnubilation, stupéfaction hypotonie, hypothermie, dépression et coma</p> <p>Composés dermocaustiques</p> <p>HE déconseillées en usage à long terme car marge thérapeutique étroite</p>	<p>Puissants sédatifs, calmants voire hypnotiques, anticonvulsivantes, antispasmodiques, hypothermisantes et hypotensives</p> <p>Composés photosensibilisants</p>	<p>Excellents antitoxiques hépatiques et antiparasitaires intestinaux.</p> <p>Certains sont photosensibilisants.</p> <p>Utilisation en cures de 15 jours à 3 semaines 2 à 3 fois par an.</p>
HE concernées	HE de Thym à thymol, Clou de girofle, Sarriette des montagnes	HE de Laurier Noble, Camomille romaine, Hélichryse italienne	HE de Livèche et de Céleri

Ce tableau permet de préciser la composition des huiles essentielles. Les fonctions chimiques des composés actifs sont différentes et responsables des effets thérapeutiques. [35]

On peut supposer l'activité anticonvulsivante de certaines huiles essentielles de par leur composition et les propriétés sédatives et calmantes des composés actifs.

D'autres huiles essentielles telles que celles contenant majoritairement des cétones seront à proscrire pour un usage chez un patient épileptique à cause de leur neurotoxicité.

II.2.3. La notion de chémotype

En fonction d'un certain nombre de facteurs, une même plante peut sécréter des essences biochimiquement différentes. Ces variations de composition biochimique des huiles essentielles constituent le chémotype.

Une même huile essentielle peut avoir plusieurs chémotypes qui auront des activités différentes et une toxicité variable.

Prenons l'exemple d'*Artemisia absinthum* (L.) (Asteraceae). Dans la médecine traditionnelle, cette plante à partir de laquelle est extraite l'huile essentielle est utilisée pour traiter l'épuisement mental et la dépression nerveuse, l'otalgie, la fièvre, l'anémie, l'aménorrhée et l'épilepsie. L'huile essentielle d'*Artemisia absinthum* (L.) est très riche en antioxydants ainsi

elle joue un rôle protecteur contre la peroxydation lipidique. Le composé actif majoritairement présent dans l'huile essentielle est le thujone, dérivé terpénoïde cétonique dont l'effet est controversé dans l'épilepsie car il peut générer le syndrome de l'absinthisme qui se caractérise par des convulsions, une cécité, des hallucinations et une détérioration mentale. Ainsi, cette huile essentielle de par la présence de ce composé neurotoxique sera déconseillée d'utilisation chez le patient épileptique. [36]

Quoi qu'il en soit cet exemple va nous permettre d'appréhender la notion de chémotype et de souligner son importance dans le traitement de l'épilepsie.

En fonction de l'origine du plant, la composition quantitative de l'huile essentielle varie. Il faut savoir que deux formes isomériques coexistent dans l'huile essentielle α et β -thujone. Généralement, la proportion de β -thujone est plus importante que celle de α -thujone mais cette proportion peut changer en fonction du lieu. Par exemple, en Iran la proportion d' α -thujone est de 18,6% et 23,8% de β -thujone donc une proportion sensiblement égale tandis qu'en Serbie la proportion de β -thujone est de 63,4% largement prédominante.

Aussi, le composé actif n'est pas le même en fonction des plants.

L'origine des matières premières est responsable d'une variation dans les composants majeurs de l'huile essentielle.

Les facteurs ontogéniques sont aussi à considérer. En effet, le stade de développement de la plante est déterminant dans l'accumulation de composés secondaires pendant la vie de la plante et dans la composition de l'huile essentielle. Pour exemple, sur des plantes qui poussent en Espagne, les taux de camphre, de bornéol et de cis-géranol ont augmenté significativement pour atteindre leur maximum entre août et octobre. Sur ces mêmes plants, ont été observés des fluctuations de thujone. Les proportions des formes isomériques étaient amenées à changer pendant la période de récolte entre juin et novembre.

Les facteurs morphogénétiques peuvent être à l'origine de la variation de composition de l'huile essentielle en fonction de la partie utilisée si ce sont les parties aériennes (feuilles, tiges et fleurs) ou les racines.

Dans l'extrait des parties aériennes de la plante, les monoterpènes sont majoritaires avec un taux de 84,6% et le β -thujone est le composé dominant. Dans l'extrait obtenu à partir de la racine, le β -thujone n'est pas présent et les esters aliphatiques sont les composés majoritaires avec un taux de 64,5%.

Enfin les facteurs environnementaux, les conditions météorologiques, les méthodes d'extraction et de stockage interviennent dans la notion de chémotype.

Par rapport à la méthode d'extraction, le choix de la technique adéquate est essentiel pour une utilisation appropriée de l'huile essentielle et l'obtention de la qualité exigée.

Pour conclure, la notion de chémotype nous montre qu'une même huile essentielle en fonction des facteurs ontogéniques, morphogénétiques, environnementaux, des conditions météorologiques, conditions de stockage et méthodes d'extraction peut avoir des effets controversés dans l'épilepsie. [36]

Ainsi, il est primordial d'avoir connaissance de ce phénomène et du fait que la composition biochimique des huiles essentielles peut varier et générer un effet proconvulsivant chez les patients épileptiques.

II.2.4. Les huiles essentielles susceptibles d'être utilisées dans l'épilepsie

Si les huiles essentielles sont connues et utilisées depuis très longtemps pour leurs propriétés antimicrobiennes, c'est seulement au cours de ces dernières années, que leur intérêt dans les maladies du SNC a été dévoilé de par leurs propriétés analgésiques, anxiolytiques, antidépressives et antiépileptiques.

KOUTROUMANIDOU et Coll. ont testé des huiles essentielles issues de 8 plantes différentes : *Rosmarinus officinalis* (L.), *Ocimum basilicum* (L.), *Mentha spicata* (L.), *Mentha pulegium* (L.), *Lavandula angustifolia* (L.), *Mentha piperita* (L.), *Origanum dictamnus* (L.) et *Origanum vulgare* (L.). [37]

Après injection des H.E. chez des souris rendues épileptiques par injection de PTZ, différents paramètres concernant la crise d'épilepsie sont mesurés : le comportement de la souris et son activité motrice, le développement de crises tonico-cloniques, la période de latence nécessaire au déclenchement de la saisie, la sévérité des crises ainsi que le pourcentage de survivants après l'injection de PTZ. Les résultats obtenus sont très intéressants :

- Le groupe traité par *Origanum vulgare* (L.) est l'exception puisque dans ce groupe il y a eu une mortalité de 100% après l'administration de l'huile essentielle.
- Pour les autres groupes de souris, un déséquilibre et une réduction du mouvement sont observés cependant les animaux sont moins léthargiques, présentent moins de réactions tensives et la mortalité est faible.
- Après l'injection de PTZ, sur les souris traitées par les huiles essentielles on a pu mesurer une augmentation de la période de latence qui précède le début de la saisie, une diminution de la sévérité de la crise d'épilepsie, et différents types de crises se sont manifestés par rapport au groupe contrôle.

Les huiles essentielles joueraient donc un rôle bénéfique dans l'épilepsie.

Les résultats obtenus ne sont pas identiques pour les 8 huiles essentielles :

- Le traitement par *Mentha piperita* (L.) est celui qui a donné les meilleurs résultats avec un taux de survie de 100% et aucune crise d'épilepsie observée.
- Le traitement par *Mentha spicata* (L.) avec un taux de survie faible de 33,3% est celui qui donne la plus grande période de latence sur les 7 groupes de souris restants à raison de 600+/-31 secondes.
- L'huile essentielle *Rosmarinus officinalis* (L.) est celle qui donne la période de latence la moins élevée sur les 7 groupes, 78+/-8 secondes avec un taux de survie de 60%.

De façon générale, toutes les huiles essentielles améliorent les paramètres mesurés de la crise d'épilepsie. Mais les résultats obtenus ne sont pas identiques, ceci pouvant être dû à leur composition chimique différente. Les composés chimiques majoritaires ne sont pas identiques en fonction des huiles essentielles. (Tableau 11)

Tableau 11 : Composition chimique des huiles essentielles. [37]

Main components ^a	Essential oils							
	<i>Rosmarinus officinalis</i>	<i>Ocimum basilicum</i>	<i>Mentha pulegium</i>	<i>Mentha spicata</i>	<i>Lavandula angustifolia</i>	<i>Mentha piperita</i>	<i>Origanum dictamnus</i>	<i>Origanum vulgare</i>
α -Pinene ^b	14.3							
<i>p</i> -Cymene ^b							23.1	9.5
Eucalyptol ^b	44.9	7.3			6.0			
Linalool ^b		56.5			27.2			
Campho ^b					6.5			
Menthone ^b							21.9	
Menthone (<i>iso</i>) ^b							10.4	
Borneol ^b	9.3							
Menthol ^b			13.0				27.7	
Pulegone ^b			62.0					
Piperitone epoxide ^c				23.8				
Linalool acetate ^c					18.0			
Carvacrol ^b							43.9	79.0
Piperitenone Epoxide ^c				41.0				
Oil yield ^d	2.2	1.6	2.3	2.1	1.7	1.2	2.4	4.1

Cette variabilité de composition et de concentration du composé actif est à l'origine de la divergence des résultats observés sur les paramètres mesurés.

En considérant chacune des huiles essentielles, il a été démontré que les composants majoritaires étaient responsables des effets observés sur l'épilepsie.

- Le menthol contenu dans *Mentha piperita* (L.) est impliqué dans le système gabaergique et agit sur les courants sodiques. Des composés à base de menthone synthétisés ont été testés sur 3 modèles d'épilepsie induits chimiquement et ont entraîné une élévation du taux de GABA dans la région moyenne du cerveau. Donc les composés à base de menthone peuvent être considérés comme ayant un potentiel anticonvulsivant.
- De la même façon, le paracymène retrouvé dans *Origanum dictamnus* (L.) est aussi présent dans la plante *Nigella sativa*. Les études réalisées sur cette plante ont permis de démontrer que la présence de ce composé entraîne une augmentation significative de la période de latence et un taux de survie de 100% soulignant un possible effet neuroprotecteur dans l'épilepsie. [38]
- Le linalol présente des propriétés anti-inflammatoires, antinociceptives, anti-hyperalgiques et des effets sédatifs dose-dépendants (hypnotique, anticonvulsivant et hypotenseur) par un effet inhibiteur du glutamate. Des études ont révélé que le linalol pouvait moduler l'expression d'activation du glutamate et partiellement inhiber voire supprimer l'expression comportementale conséquente à cette activation. [40]

En conclusion, les effets des huiles essentielles dans l'épilepsie sont dépendants de la composition chimique de celles-ci. Il est indispensable de connaître la composition chimique des huiles essentielles dans l'objectif de prévoir leur effet thérapeutique dans le traitement de l'épilepsie.

II.2.5. L'utilisation chronique de *Lavandula officinalis*

L'huile essentielle de *Lavandula officinalis* est traditionnellement utilisée dans la médecine iranienne contre la démence et l'épilepsie.

Elle est généralement connue pour ses nombreuses propriétés : sédatives, antidépressives, antispasmodiques, anti flatulences, antiémétiques, diurétique, anticonvulsivantes, antibactériennes et c'est un tonique général.

Une étude a été réalisée pour mettre en évidence les effets de cette huile essentielle dans l'épilepsie. [39]

Les crises d'épilepsie seront induites chimiquement chez des souris réparties en 10 groupes par une injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de PTZ.

Le valproate est utilisé dans l'étude pour comparer son efficacité aux différents extraits d'huile essentielle de lavande. Le valproate est dilué dans une solution saline stérile isotonique et administré aux souris du groupe 2 tous les 2 jours avant l'injection de PTZ.

Le groupe 1 reçoit uniquement l'injection de PTZ, le groupe 2 est le groupe traité par le médicament Valproate à raison d'une injection intrapéritonéale de 150 mg/kg pour la comparaison avec les extraits de *Lavandula officinalis* et les trois derniers groupes sont les groupes traités par l'huile essentielle de *Lavandula officinalis* à des doses différentes qui sont respectivement 200, 400 et 800 mg/kg.

L'objectif de l'étude est d'évaluer les effets antiépileptogènes et antioxydants de l'utilisation chronique de l'huile essentielle de *Lavandula officinalis*.

Pour étudier les effets épileptogènes, l'observation des souris est confrontée à une échelle de score des crises cotée de 0 à 6. Les propriétés antioxydantes seront évaluées par rapport à l'action de l'huile essentielle sur les taux de différents marqueurs de stress oxydatif qui sont : l'oxyde nitrique NO, la malondialdéhyde MAD et la SOD, superoxyde dismutase. [39]

Il est observé que le prétraitement des souris du groupe 2 par le valproate entraîne une diminution de l'intensité de la crise d'épilepsie. Le valproate protège de la mort mais ne prévient en aucun cas le développement de la saisie.

Tableau 12 : Effet du valproate et des différentes doses de *L. officinalis* sur la période de latence et la durée des saisies d'intensité 2 et 5. [39]

Experimental groups	Latency of 2th phase (min)	Duration of 2th phase (sec)	Latency of 5th phase (min)	Duration of 5th phase (sec)
PTZ	4.41 ± 0.52	27.19 ± 2.19	3.33 ± 0.86	4.11 ± 0.48
PTZ+Val	3.66 ± 1.17	*9.50 ± 1.55	2.12 ± 0.60	*2.15 ± 0.45
PTZ+Lav200	6.33 ± 2.53	*7.55 ± 1.48	–	–
PTZ+Lav400	6.55 ± 1.18	*10.40 ± 0.32	–	–
PTZ+Lav800	4.41 ± 0.52	*12.86 ± 1.65	–	–

En effet, sur le tableau ci-dessus, le prétraitement par le valproate ne supprime pas la crise d'épilepsie d'intensité 5 mais réduit significativement la durée de la saisie par rapport au groupe 1.

En revanche, le prétraitement des souris avec les doses de 200 et 400mg/kg de l'extrait de *Lavandula officinalis* réduit significativement la sévérité de la crise d'épilepsie.

Ces doses permettent de supprimer les crises d'ordre 5 qui se caractérisent par des convulsions généralisées avec des épisodes de tension et le mal épileptique.

La dose de 800 mg/kg ne permet pas de diminuer l'intensité de la crise d'épilepsie mais elle permet aussi de supprimer les crises d'ordre 5.

On peut constater de façon générale que les extraits de *Lavandula officinalis* aux doses de 200, 400 et 800 mg/kg sont responsables d'une suppression de la crise d'épilepsie d'intensité 5. (Tableau 12)

De même, que les groupes prétraités par valproate et les différentes doses de *Lavandula officinalis* induisent une réduction significative de la durée de la crise d'intensité 2 par rapport au groupe PTZ (groupe 1). La crise d'intensité 2 est caractérisée par des vagues de convulsions.

Concernant les périodes de latence, le groupe prétraité par le valproate subit une diminution de la période de latence, tandis que les groupes prétraités par *L. officinalis* en particulier les doses de 200 et 400 mg/kg augmentent cette période de latence retardant ainsi le début de la saisie.

Enfin, si l'on se focalise sur la crise d'intensité 5, les groupes prétraités par valproate et *Lavandula officinalis* protègent tous de la mortalité induite par l'épilepsie. Effectivement, le taux de mortalité est à 0% dans ces groupes-là.

Surtout il faut constater que dans aucun des 5 groupes n'ont été observés des perturbations motrices.

Ainsi, l'utilisation chronique des extraits de *Lavandula officinalis* entraîne une réduction de l'intensité des crises d'épilepsie sans causer de dysfonctionnement moteur, diminuent significativement la durée de la crise d'intensité 2 par rapport au groupe contrôle PTZ, suppriment les crises d'épilepsie de type 5 et protège de la mortalité.

L'huile essentielle de *Lavandula officinalis* a un rôle bénéfique dans le traitement de la crise d'épilepsie.

Sur les différents paramètres mesurés, c'est la dose de 200 mg/kg d'extrait de *Lavandula officinalis* qui est retenue comme étant la plus effective dans l'épilepsie.

De plus, les résultats obtenus avec les extraits de *Lavandula officinalis* sont meilleurs que ceux observés dans le groupe prétraité par le valproate.

A présent, observons les résultats obtenus sur les différents marqueurs du stress oxydatif.

Les radicaux libres sont impliqués dans la physiopathologie de l'épilepsie. Ils sont à l'origine de la peroxydation lipidique et des dommages neuronaux observés dans la maladie. Dans un cerveau sain, les antioxydants permettent de neutraliser ces radicaux libres. Dans le cerveau épileptique, le taux d'antioxydants est réduit et le phénomène de peroxydation lipidique est particulièrement augmenté.

Tableau 13 : Effet du valproate et des différentes doses de *L. officinalis* sur les marqueurs biochimiques du stress oxydatif. [39]

Group test	NO (mg/g protein)	MDA (nmol/g protein)	SOD (U/g protein)
Control (non-kindled)	3.05 ± 1.29	10.96 ± 0.98	102.94 ± 21.30
PTZ	3.41 ± 1.74	27.42 ± 2.80*	83.81 ± 19.46
PTZ+Val	0.64 ± 0.20***	26.02 ± 1.94*	119.88 ± 19.92
PTZ+Lav200	0.05 ± 0.02***,***	21.32 ± 0.54*	135.41 ± 5.53
PTZ+Lav400	0.18 ± 0.92***	19.53 ± 0.34***	134.63 ± 8.19
PTZ +Lav800	0.11 ± 0.05***	22.98 ± 1.39*	115.99 ± 16.17

Dans le groupe 2, on observe une diminution significative de la quantité de NO par comparaison aux groupes contrôle et PTZ, une augmentation significative du taux de MDA et une augmentation du taux de SOD.

Dans le groupe où la crise d'épilepsie est chimiquement induite, on constate une diminution du taux de SOD par rapport au groupe contrôle. Cette superoxyde dismutase est en fait une enzyme antioxydante qui catalyse la conversion du superoxyde en peroxyde d'hydrogène et protège ainsi les cellules des effets néfastes du stress oxydatif.

Les différentes doses de l'extrait de *Lavandula officinalis* n'augmentent pas de façon significative l'activité de la SOD.

L'extrait de *Lavandula officinalis* agit sur le taux de MDA puisque à la dose de 200 mg/kg elle induit une diminution significative du taux de MDA par rapport au groupe contrôle. Mieux, à la dose de 400 mg/kg, la diminution de ce taux est significative par rapport aux groupes contrôle et PTZ.

Sur le taux de NO, c'est l'extrait de *Lavandula officinalis* dosé à 200 mg/kg qui génère une diminution significative de la quantité de NO par rapport aux groupes contrôles, PTZ et au groupe prétraité par valproate.

En conclusion, l'extrait de *Lavandula officinalis* dosé à 200 mg/kg permet de réduire significativement le taux de NO dans le cerveau épileptique. L'extrait dosé à 400 mg/kg permet de réduire significativement le taux de MDA quant à l'activité de la SOD elle est augmentée par les trois extraits mais de façon non significative. (Tableau 13)

L'administration chronique d'huile essentielle de *Lavandula officinalis* présente des effets épileptogènes et des propriétés antioxydantes car elles diminuent la quantité de radicaux libres présents dans le cerveau qui constitue un facteur déclencheur de crises d'épilepsie.

Le mécanisme par lequel cette huile essentielle agit sur l'épilepsie est encore méconnu.

Mais la composition chimique de l'huile essentielle de *Lavandula officinalis* est connue par une chromatographie couplée à une spectrométrie de masse. Cette huile essentielle contient 34,1% de linalol, 18,5% de 1,8-cinéole, 14,5% de bornéol, 10,2% de camphre, 4,5% de terpinen-4-ol, 3,7% d'acétate de linalyle, 3% de α -bisabolol, 2,2% de α -terpinéol et 2,2% de Z- β -farnesene.

Le composé actif majoritaire est le linalol. [39]

Ainsi le linalol présente-t-il un effet anticonvulsivant et par quel mécanisme exerce-t-il cet effet ?

II.2.6. Le linalol, un composé anticonvulsivant majeur

Une étude a été réalisée pour analyser l'effet de ce composé monoterpénique porteur d'une fonction alcoolique qu'est le linalol. L'objectif étant de déterminer son action sur l'expression du glutamate et ses effets sur 3 modèles d'épilepsie chimiquement induits chez une population de rats. [40]

Dans un premier temps, les effets du linalol sur le glutamate sont étudiés par l'analyse de la liaison aux récepteurs glutamatergiques en présence de concentrations croissantes de linalol.

Le résultat observé sur ce paramètre est que la liaison des ligands aux récepteurs glutamatergiques est diminuée avec les concentrations croissantes de linalol. L'inhibition de la liaison est dose-dépendante avec une abolition totale de la liaison pour une concentration en linalol de 5mM. Les paramètres mesurés sont le Kd qui correspond à la constante de dissociation et le Bmax qui correspond à la capacité maximale de liaison.

Tableau 14 : Paramètres de la liaison glutamatergique sans et avec le linalol. [40]

	Sans linalol	0,3mM de linalol	1,0mM de linalol
Bmax (pmol/mg)	107,3+/-3,7	95,8+/-5,5	94,9+/-4,9
Kd (µM)	0,58+/-0,04	0,83+/-0,05	1,4+/-0,46

Le linalol augmente significativement le Kd sans altérer le Bmax. (Tableau 14)

Observons à présent les effets du linalol sur les trois modèles chimiquement induits d'épilepsie.

Le premier modèle est induit par NMDA.

Dans ce modèle, le linalol n'offre aucune protection contre les crises d'épilepsie.

En revanche, il a été constaté que le linalol induit une augmentation de la période de latence qui retarde le déclenchement de la crise d'épilepsie.

Concernant le comportement des rats, en présence de linalol il a été observé des effets essentiellement l'ataxie et la perte de réflexe.

Le deuxième modèle est celui des crises induites par l'acide quinolinique.

Sur les crises induites par l'acide quinolinique, les concentrations croissantes de linalol de 15, 30 et 45 mM induisent un pourcentage de protection croissant avec une protection de 100% contre ces crises à la concentration de 45mM.

Ce phénomène observé avec le linalol est dose-dépendant.

Enfin, les résultats observés sur les crises PTZ-induites sont les suivants.

A la concentration de 2,5 g/kg de linalol, on observe une diminution significative du pourcentage de convulsions par rapport aux souris non traitées ainsi qu'une diminution significative de la liaison au glutamate comme cela a été vu précédemment.

Cependant, les effets du linalol sur ce modèle de crise chimiquement induit est moins significatif que ce qu'il en est sur les deux autres modèles précédents.

Pour résumer, sur la liaison glutamatergique les concentrations croissantes de linalol ont un effet inhibiteur compétitif en induisant une augmentation de la constante de dissociation K_d et un maintien du B_{max} .

Sur les modèles chimiquement induits par NMDA et l'acide quinolinique, le traitement par linalol permet de réduire les convulsions. Le linalol a un effet protecteur seulement dans le modèle chimiquement induit par l'acide quinolinique et son activité est dose-dépendante.

Sur le modèle PTZ-induit, le linalol est à l'origine d'une inhibition partielle des convulsions et une diminution significative des troubles comportementaux observés avec d'autres substances.

Le linalol a un effet anticonvulsivant indéniable. C'est un composant actif majeur de la majorité des plantes médicinales. Des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier son mécanisme d'action et pouvoir l'élever au rang de composé actif dans l'épilepsie.

II.2.7. L'huile essentielle de *Laurus nobilis*

Dans cette étude, l'objectif est d'identifier l'activité anticonvulsivante de l'huile essentielle de *Laurus nobilis* (L.) sur deux tests de convulsions. [41]

Le premier test est le MES ou crises induites par un choc électroconvulsif. Pour cela, six groupes de 10 souris sont constitués et prétraités en injection intrapéritonéale par des concentrations croissantes d'huile essentielle. Le prétraitement par phénytoïne constitue le groupe contrôle.

Le deuxième test est celui des crises PTZ-induites effectué sur neuf groupes de 10 souris qui reçoivent en prétraitement des doses croissantes d'huile essentielle.

Elles sont traitées avec une dose de 110 mg/kg de PTZ pour induire les crises d'épilepsie.

Le prétraitement par 150 mg/kg d'ethosuximide constitue le groupe contrôle.

Ces deux protocoles d'induction de crises permettront de définir l'activité anticonvulsivante de l'huile essentielle.

Tableau 15 : Effet de l'huile essentielle de feuilles de *Laurus nobilis* dans les crises induites par PTZ et MES chez les souris. [41]

Treatment	Dose	Pentylentetrazole		Maximal electroshock	
		Convulsions (%)	Mortality (%)	Convulsions (%)	Mortality (%)
Saline	10 ml/kg	100	100	100	100
Sesame oil	10 ml/kg	100	100	100	100
Phenytoin	25 mg/kg	nt	nt	0*	0*
Ethosuximide	150 mg/kg	0*	0*	nt	nt
<i>L. nobilis</i>	1 ml/kg	0*	0*	20*	10*
<i>L. nobilis</i>	0.75 ml/kg	0*	0*	60	10*
<i>L. nobilis</i>	0.5 ml/kg	20*	20*	90	10*
<i>L. nobilis</i>	0.25 ml/kg	20*	20*	nt	nt
<i>L. nobilis</i>	0.125 ml/kg	60	60	nt	nt
<i>L. nobilis</i>	0.1 ml/kg	90	90	nt	nt

Dans le modèle PTZ-induit, la dose de 1 ml/kg de *Laurus nobilis* induit des taux nuls de convulsions et de mortalité par rapport aux groupes prétraités avec l'huile de sésame. Il en est de même à la dose de 0,75 ml/kg d'huile essentielle de *Laurus nobilis*.

Les doses de 0,5 et de 0,25 ml/kg induisent un taux de 20% de convulsions par rapport aux 100% de convulsions avec l'huile de sésame et un taux de mortalité de 20% par rapport aux 100% de mortalité observé dans le groupe prétraité avec l'huile de sésame. Ces résultats sont significatifs.

Enfin, les résultats obtenus avec l'huile essentielle de *Laurus nobilis* dosée à 0,125 et 0,1 ml/kg sont moins intéressants car on obtient des taux élevés en termes de convulsions et de mortalité.

Ainsi, sur ce modèle PTZ-induit, il est observé que le prétraitement par l'huile essentielle de Laurier noble supprime les convulsions et diminue significativement la mortalité de manière dose-dépendante.

A présent, regardons les résultats obtenus via le protocole d'induction de crises d'épilepsie MES.

3 doses d'huile essentielle ont été testées seulement par rapport au modèle PTZ-induit.

A nouveau, c'est la dose de 1 ml/kg d'huile essentielle de *Laurus nobilis* qui donne les meilleurs résultats avec un taux de convulsions de 20% et un taux de mortalité de 10% par rapport au groupe prétraité avec l'huile de sésame.

En diminuant la dose à 0,75 et 0,5 ml/kg, le taux de mortalité ne change pas en revanche le taux de convulsions augmente à nouveau. (Tableau 15)

On peut donc conclure que l'huile essentielle de Laurier noble présente une action anticonvulsivante à la dose de 1 ml/kg.

Dans un second temps, il s'agit de déterminer les effets neurotoxiques à la dose anticonvulsivante de l'huile essentielle de Laurier noble. Pour tester ce paramètre, un groupe de souris est traité avec 10 ml/kg d'huile de sésame et constitue le groupe contrôle. Puis les autres groupes sont traités avec des doses croissantes de l'huile essentielle de *Laurus nobilis* puis elles sont placées dans le rotarod. Le rotarod est un appareil permettant de tester l'activité motrice chez les rongeurs afin d'étudier les effets de l'huile essentielle sur la coordination motrice.

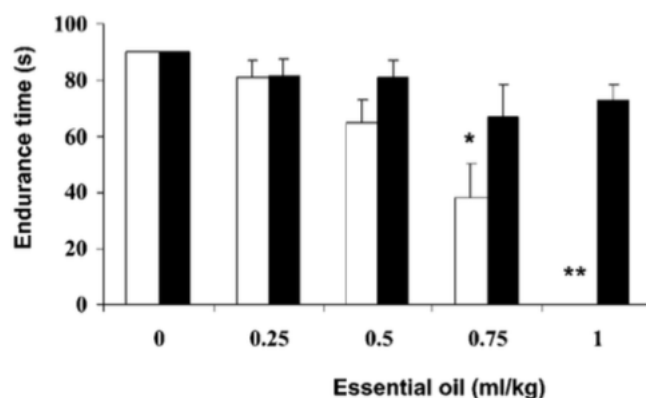


Figure 4 : Effets de *Laurus nobilis* sur la fonction motrice 30 et 60 minutes après l'injection intrapéritonéale chez les souris. [41]

Les résultats observés dans le rotarod au bout de 30 et de 60 minutes sont représentés sur la figure 4.

Aux doses de 0,25 et 0,5 ml/kg, aucune perturbation motrice n'est observée.

A la dose de 0,75 ml/kg qui est une dose anticonvulsivante, au bout de 30 min une diminution significative de la motricité est observée par une diminution du temps passé dans le rotarod.

Mais c'est surtout à la dose de 1 ml/kg que l'on observe une activité motrice complètement altérée avec une diminution très significative du temps passé dans le rotarod. (Figure 4)

Aux doses anticonvulsivantes, on observe donc des effets sédatifs et un déficit moteur induit par l'huile essentielle de Laurier noble.

Parmi les monoterpènes présents dans l'huile essentielle, le cinéole est le composant actif majeur avec eugénol, méthyleugénol, sabinène, terpinéol et pinène.

La composition chimique de l'huile essentielle de Laurier noble explique les effets anticonvulsivants mais aussi les effets indésirables pouvant être générés suite à l'utilisation de l'huile essentielle.

En effet, le cinéole est connu pour son effet inhibiteur sur la locomotion et sa capacité à potentialiser l'effet sédatif. Quant à l'eugénol et le méthyleugénol ils ont des propriétés anesthésiantes et des effets sur la relaxation musculaire.

La sédation et le déficit moteur observé lors de l'administration de l'huile essentielle sont imputables à ces composés majoritaires. [41]

II.2.8. Les différentes voies d'utilisation des HE

Dans les exemples cités précédemment de composés anticonvulsivants ces derniers étaient administrés par voie intrapéritonéale.

Lors de l'usage externe d'une huile essentielle, elle est rapidement absorbée par la peau puis pénètre au niveau du cerveau en passant par le système olfactif.

L'odorat est un sens primitif, son interprétation est confinée dans des régions du cerveau qui sont le siège de l'épilepsie.

II.2.8.1. La stimulation olfactive

En 1957, Efron démontre que l'arôme de Jasmin peut empêcher le déclenchement d'une crise d'épilepsie imminente. La mémoire de l'arôme suffirait pour arrêter la crise.

Dans une expérience, des scientifiques ont voulu tester les effets de l'aromathérapie chez des patients volontaires, épileptiques avec des crises partielles qui se généralisent en crises tonico-cloniques résistantes aux traitements médicamenteux. [42]

Un groupe de 10 patients va subir un massage intégral du corps avec l'huile essentielle de leur choix.

L'objectif étant de mesurer la fréquence des crises d'épilepsie un mois avant, pendant et un mois après le massage pour voir s'il y a un effet anticonvulsivant.

Tableau 16 : Utilisation de l'aromathérapie chez 10 patients atteints d'une épilepsie partielle. [42]

	Month before treatment	During treatment month	Month after treatment	Six months after treatment
Mean seizure frequency	7 (3-12)	2 (0-27)	3 (0-18)	6 (0-13)
Oils chosen		Ylang Ylang (6), rosemary (1) ^a	Lavender (1), rose geranium (1)	Camomile (1)

^a Seizure increase.

On observe une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie puisqu'un mois avant l'expérience on avait une fréquence moyenne de 7 crises réduite à 2 crises en moyenne pendant le traitement puis à 3 crises le mois post-traitement. (Tableau 16)

Les huiles essentielles qui ont été choisies par les patients sont : huile essentielle d'Ylang-ylang, de Romarin, de Lavande, de Géranium rosat et de Camomille.

Il faut savoir que par la suite trois groupes différents ont été constitués afin de tester l'efficacité de trois méthodes de traitement alternatif qui sont : l'hypnose seule, le massage avec une huile essentielle associée à l'hypnose et l'aromathérapie seule avec un massage.

Pour le groupe qui effectue le massage, les patients ont pu choisir parmi une grande variété d'huiles essentielles. Une fois leur choix effectué, un petit flacon de l'huile essentielle choisie leur a été remis et les équipes chargées de l'étude leur ont conseillé d'inhaler l'huile essentielle trois fois par semaine avant d'aller se coucher. Puis ces patients ont bénéficié de 2 massages du corps par semaine. Les patients étaient fortement encouragés à associer l'odeur de l'huile essentielle avec la relaxation. Il leur a été conseillé également de sentir l'odeur de l'huile essentielle dès qu'il sentait l'arrivée d'une crise d'épilepsie. Certains ont même réussi à délaissier leur petit flacon et par le simple fait de se remémorer l'odeur de l'huile essentielle à arrêter la crise d'épilepsie ou éviter la survenue de celle-ci.

Tableau 17 : Résultats sur 100 patients 1 an après le traitement. [42]

	Hypnosis only (%) (n = 25, male 7)	Massage only (%) (n = 46 ^a , male 4)	Massage plus hypnosis (n = 29, male 5)
Seizure free	12 (male 0)	35 (male 2)	38 (male 2)
At least 50% reduction	36	30	31
No or transient effect only	48	31	25
Worse	4	4	6

Il s'avère que les meilleurs résultats sont ceux obtenus avec la méthode du massage associé à l'hypnose. En effet 38% des patients ne présentent plus de crises d'épilepsie et 31% des patients présentent une diminution de 50% de la fréquence des crises.

L'hypnose permettrait de renforcer le conditionnement par l'odeur particulière de l'huile essentielle.

Tableau 18 : Nombre de patients sans crises d'épilepsie au bout de 2 ans qui étaient sans crises 1 an après le traitement. [42]

	Hypnosis only	Massage only	Massage plus hypnosis
Seizure free at one year	3	16	11
Seizure free at two years	3	9	10
Withdrawn from medication	1 (seizure free)	4 (seizure free)	5 (seizure free)

Sur ce second tableau, deux ans après l'expérimentation, 9 patients ayant eu les massages avec les huiles essentielles ne font plus de saisies. (Tableau 18)

Donc il y a un effet bénéfique de l'aromathérapie au sens large dans la prise en charge de l'épilepsie.

Cette expérience a permis à ces patients d'apprendre à contrôler leurs crises en induisant un état de relaxation associé à l'olfaction de l'huile essentielle.

Certains qui deux ans après l'étude ne sont plus victimes de crises d'épilepsie ont développé ce que l'on appelle une mémoire olfactive. Le processus est devenu automatique chez ces patients qui par le souvenir de l'odeur de l'huile essentielle se mette automatiquement dans un état de relaxation propice à stopper l'arrivée imminente d'une crise d'épilepsie.

Une étude internationale a été menée sur une population de 134 patients divisés en 3 groupes : 55 patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal, 53 patients souffrant d'une épilepsie généralisée idiopathique et 26 patients sains. L'objectif de la présente étude est de déterminer l'effet de la stimulation olfactive chez les deux catégories de patients souffrant d'épilepsie. La stimulation olfactive se manifeste par deux stimulations de 3 minutes chacune avec l'huile essentielle d'Ylang-ylang. [43]

Les observations faites sont que la stimulation olfactive chez les patients atteints de TLE induit l'activation du foyer épileptique pendant ou immédiatement après l'exposition à l'huile essentielle.

Pourtant cette même stimulation olfactive entraîne une inhibition des crises chez les patients IGE. Gowers fut le 1^{er} à décrire un arrêt de la crise par stimulation olfactive avec succès en particulier chez les patients épileptiques avec aura olfactive.

Le résultat observé chez les patients avec TLE s'explique par le fait que ces patients présentent une altération du système olfactif et une diminution du volume du bulbe olfactif. Or le lobe temporal est en étroite connexion avec le système olfactif ainsi, la stimulation olfactive chez ces patients ne produit pas l'effet escompté. Chez ces patients, l'utilisation d'huiles essentielles dans le traitement de l'épilepsie est défavorable et peut aggraver leur état épileptique. [43]

II.2.8.2. Application en externe des HE

A présent, prenons le cas d'une crise d'épilepsie soudaine suite à l'application d'un mélange d'huiles essentielles chez un patient ayant subi une lobectomie du lobe temporal.

Une lobectomie du lobe temporal est une opération chirurgicale visant à extraire le lobe temporal, siège du foyer épileptique chez ce patient de 60 ans. Ce cas rapporté en 2009 est celui d'un patient épileptique qui subit une résection du lobe temporal dans les années 2000.

Un an après l'opération chirurgicale, le patient ne fait plus de crises d'épilepsie depuis 8 ans et ne suit pas de traitement médicamenteux antiépileptique.

Pourtant, ce patient qui semblait débarrasser de la maladie va lors d'une soirée en croisière revivre l'enfer de la crise d'épilepsie. Un massage aux huiles essentielles est proposé à ce patient. Avant de commencer la masseuse lui demande s'il souffre d'épilepsie. Ce patient étant sans saisie depuis 8 ans n'éprouve pas la nécessité de préciser son antécédent d'épilepsie. Pendant la nuit qui a suivi le massage, le patient est pris d'une violente crise d'épilepsie tonico-clonique. Il est transporté aux urgences. Les examens standard et neurologique sont effectués, tous sont normaux.

Le mélange utilisé « Musclease Active Body Concentrate » est un mélange contenant de l'huile essentielle de pin maritime, d'argousier, de la ciste marine, de l'huile d'amande, le tocophérol, de l'huile de tournesol et de l'huile essentielle de romarin.

Cette dernière retient l'attention des médecins. En effet, le camphre contenu dans l'huile essentielle de romarin est suspecté d'être l'agent proconvulsivant. Cet effet du camphre est connu depuis plusieurs siècles. Par conséquent l'huile essentielle de romarin est à éviter car elle peut entraîner des crises d'épilepsie tonico-cloniques généralisées chez les patients sains et abaisser le seuil épiléptogène chez les patients souffrant d'épilepsie. [44]

Ce cas prouve que l'utilisation de l'aromathérapie n'est pas dénuée de dangers et souligne l'importance pour le patient de préciser s'il est épileptique ou s'il a des antécédents d'épilepsie afin d'éviter une utilisation dangereuse d'huiles essentielles pouvant induire une crise d'épilepsie.

II.2.9. Les agents proconvulsivants

II.2.9.1. Le camphre

Le camphre est un composé proconvulsivant à l'origine de grandes crises d'épilepsie. Les cas rapportés dans la littérature sont nombreux. Une petite fille de 3 ans ½ a été prise d'une violente crise tonique généralisée d'épilepsie après l'ingestion de camphre. Entre 2 et 5 ml d'huile essentielle de camphre à 20% ou une dose > à 30mg/kg sont des doses potentiellement létales. La petite fille a souffert de deux épisodes de convulsions espacés de 20-30 minutes. A l'hôpital, tous les examens nécessaires sont pratiqués et en particulier un examen neurologique complet. Les résultats sont tout à fait normaux. Un questionnement des parents permet d'évoquer le fait qu'environ 1 heure avant le début de la crise d'épilepsie cette petite fille était en train de jouer avec des tablettes de camphre qu'elle a sûrement dû ingérer. Depuis l'admission à l'hôpital, aucune saisie n'a été observée témoignant de la suppression de la cause de la crise d'épilepsie à savoir l'ingestion de camphre. [45]

Le camphre est donc un composé extrêmement toxique qui peut induire des crises d'épilepsie à de très faibles doses. Il est présent dans certaines huiles essentielles telles que l'huile essentielle de Ravintsara ou l'huile essentielle de Lavande aspic. Mais pas seulement, son arôme explique son utilisation dans les lotions, les inhalants et les pommades indiquées dans les remèdes contre le rhume ou les refroidissements. Ce composé est présent dans de nombreux produits disponibles sans prescription médicale comme le Vicks Vapo Rub®, le Kamol® qui est une pommade à base d'huile essentielle d'eucalyptus, de camphre et de menthol indiquée dans la gêne musculaire et articulaire, et le Baume du Tigre®.

Ainsi, tous les produits à base de camphre en vente libre et les huiles essentielles en contenant sont strictement à proscrire chez les patients épileptiques au risque de déclencher des crises d'épilepsie saisissantes.

II.2.9.2. L'eucalyptol ou « 1-8 cinéole »

Un autre composé très commun l'eucalyptol ou « 1,8-cinéole » a été étudié afin de connaître son effet sur l'épilepsie. L'eucalyptol est un monoterpénoïde cyclique porteur d'une fonction éther, composé majeur de l'huile essentielle d'eucalyptus. Il est présent dans de nombreux produits tels que les dentifrices, les shampoings et les bains de bouche entre autres. Dans les huiles essentielles, l'eucalyptol est utilisé dans les problèmes respiratoires avec ses propriétés décongestionnantes, expectorantes et antiseptiques. En usage externe, il permet de diminuer la douleur et l'inflammation.

Une étude a été réalisée dans le but d'étudier l'effet de l'eucalyptol sur les crises d'épilepsie chez des escargots de terrain. [46]

La convulsion est un des symptômes les plus dangereux associés à l'utilisation aveugle de certaines huiles essentielles.

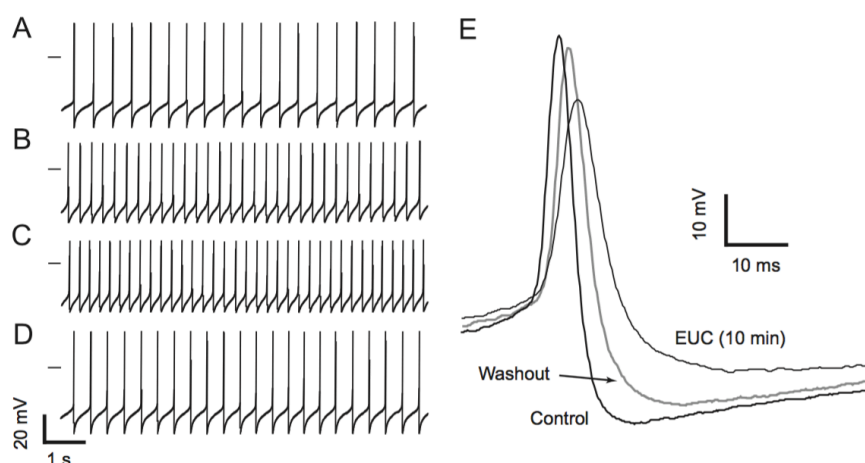


Figure 5 : Augmentation de la fréquence des potentiels d'action par l'eucalyptol. [46]
Activité spontanée enregistrée (A), 5 minutes (B), 10 minutes après l'application de 3mM d'eucalyptol (C) et 2 minutes après lavage (D). La figure 16.E représente la superposition des tracés de potentiels d'action d'un neurone dans des conditions contrôle, 10 minutes après l'application de 3mM d'eucalyptol et 2 minutes après lavage.

L'application extracellulaire d'eucalyptol à la concentration de 3mM augmente la fréquence des potentiels d'action de façon temps-dépendant. (Figure 5.B et C)

Sur la figure 16.E, on peut remarquer que cette augmentation de la fréquence des potentiels d'action est associée à une suppression partielle de la phase d'hyperpolarisation et une diminution significative de l'amplitude de la phase de repolarisation.

Or les phases de repolarisation et d'hyperpolarisation sont fortement liées aux courants potassiques ainsi l'eucalyptol agirait sur ces canaux pour produire son effet proconvulsivant.

Par la suite, la même observation plus prononcée a été faite avec une concentration de 5mM d'eucalyptol.

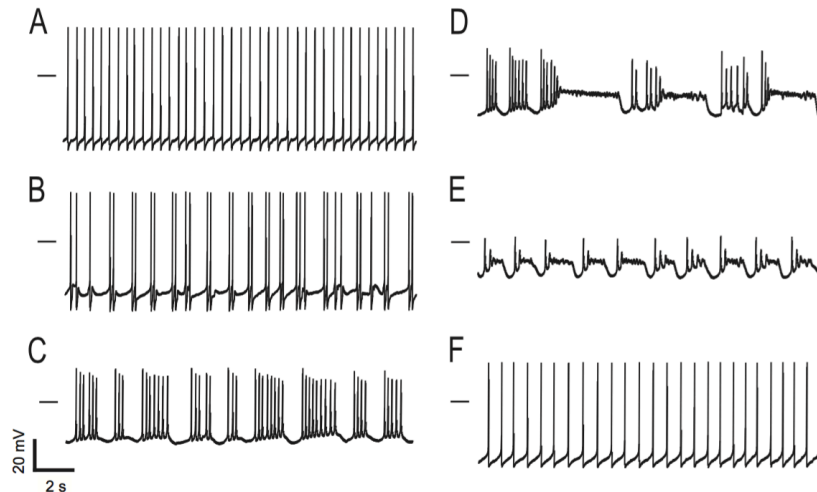


Figure 6 : Activité épileptiforme chez les escargots par eucalyptol 5mM. [46]
 Activité régulière dans des conditions contrôle (A), apparition de doubles pointes-ondes après 2 minutes d'exposition à l'eucalyptol 5mM (B), 5 minutes d'exposition (C) dépolarisation soutenue après 7 minutes d'exposition (D), 18 minutes (E), après 3 minutes de lavage (F).

L'induction de potentiel d'action par l'eucalyptol est associée à une dépolarisation paroxystique caractéristique de ce que l'on observe dans le cerveau d'un patient épileptique. Elle se caractérise sous la forme d'une onde à deux pointes. (Figure 6.B)

Le premier potentiel d'action est de grande amplitude (B) mais va décroître au fur et à mesure que l'on prolonge le temps d'exposition respectivement de 5, 7 et 18 minutes. (Figure 6.C, D et E). Lors d'un temps d'exposition > à 15 minutes, une phase de diminution de l'amplitude des potentiels d'action est observée. (Figure 6.E)

Enfin un retour à un tracé normal est observé après lavage témoignant d'un effet inhibiteur réversible de l'eucalyptol. (Figure 6.F)

Dans la suite de l'étude, il s'agit d'étudier l'effet de l'eucalyptol associé à des bloqueurs des canaux potassiques pour voir si ces derniers sont les cibles du mécanisme d'action de l'eucalyptol.

Les deux bloqueurs des canaux potassiques utilisés sont le tétraéthyl ammonium (TEA) et le 4-aminopyridine (4-AP).

Il a été observé que les neurones exposés aux deux bloqueurs simultanément induisent des ondes à double pointe caractéristiques de l'épilepsie. De même, un profil d'activité électrique identique est observé lors de l'exposition des neurones à TEA et 3mM d'eucalyptol puis lors de l'exposition à 4-AP coadministré à l'eucalyptol.

On peut conclure sur le fait que l'eucalyptol agit en synergie avec les bloqueurs des courants potassiques en particulier le TEA qui est un bloqueur des canaux potassiques couplés à l'ion calcium. Ainsi, l'eucalyptol agit par inhibition des canaux potassiques activés par le calcium qui jouent un rôle important dans la régulation de l'excitabilité neuronale.

Cette étude prouve que l'eucalyptol à la concentration de 3mM augmente réversiblement l'excitabilité neuronale et à la concentration plus importante de 5mM induit une activité épileptiforme. [46]

Ainsi, l'eucalyptol est un composé qui doit absolument être évité chez les patients épileptiques.

Parmi les huiles essentielles d'eucalyptus, toutes ne contiennent pas l'eucalyptol ou en contiennent en très faibles quantités. Les huiles essentielles d'eucalyptus globuleux et d'eucalyptus radié contiennent majoritairement de l'eucalyptol, elles seront donc à bannir chez le patient épileptique. En revanche, l'huile essentielle d'eucalyptus citronné et mentholé peuvent tout à fait être utilisées par les patients épileptiques.

II.2.10. Chimie et effets épileptogènes des terpénoïdes

L'Agence Européenne du Médicament propose une revue afin de compléter les données sur la sécurité et l'efficacité des suppositoires contenant des dérivés terpénoïdes utilisés chez les enfants et adolescents pour le traitement de la toux et des refroidissements. [47]

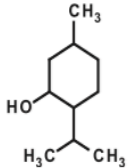
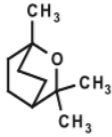
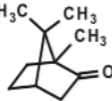
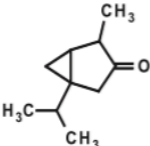
Le comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires a défini les doses journalières admissibles pour les constituants retrouvés dans ces suppositoires.

C'est un comité international d'experts scientifiques administré par l'ONU pour l'alimentation et l'agriculture et par l'OMS. Il est chargé d'évaluer les risques et la sécurité sanitaire des agents aromatisants que sont les huiles essentielles. [48]

Parmi les composés présents dans ces suppositoires, on a le menthol qui est le constituant majeur de l'huile essentielle de Menthe poivrée pour lequel une dose journalière admissible de 4 mg/kg a été définie. Puis on a l'eucalyptol, composé majoritaire dans l'huile essentielle d'eucalyptus qui lui présente une DJA plus faible de 0,2 mg/kg. Le thujone est un terpénoïde cétonique qui a une DJA très faible estimée à environ 0,01 mg/kg et enfin le camphre pour lequel la dose maximale à ne pas dépasser est de 2 mg/kg/jour.

Ainsi, les différentes DJA témoignent de la dangerosité ou à contrario de la sécurité des différents constituants.

Tableau 19 : Formule chimique et effets biologiques de quatre constituants des HE. [47]

Compound	Menthol	Eucalyptol (1,8-Cineol)	Camphor	Thujone
Structural formula				
TRPM8	Strong activation	Weak activation	Weak activation	
TRPA1	Activation at μM , Inhibition at mM		Inhibition	
TRPV3	Weak activation	Weak activation	Strong activation	Weak activation
Experimental seizures	Anticonvulsant	Convulsant	Convulsant	Convulsant
Predominant metabolism	Glucuronidation	CYP-dependent hydroxylation	CYP-dependent hydroxylation	CYP-dependent hydroxylation
Seizures in humans	No	Yes	Yes	Yes

Dans le tableau ci-dessus, sont représentées les formules chimiques de ces quatre composés. Le menthol est porteur d'une fonction alcool, l'eucalyptol est un éther bicyclique, le camphre et le thujone présente une fonction cétone.

Ces composés sont différents chimiquement et n'induisent pas les mêmes propriétés pharmacodynamiques sur les récepteurs périphériques TRPM impliqués dans la thermorégulation.

Concernant leur effet biologique au niveau cérébral, le menthol induit une réduction de l'excitation dans les neurones de l'hippocampe du rat et supprime l'activité épileptiforme induite par le PTZ. Le menthol est un anticonvulsivant qui agit directement en activant le récepteur GABA a. En revanche, le thujone supprime la quantité de GABA dans la région cérébrale et provoque des convulsions chez les souris. Cette activité proconvulsivante du thujone et de l'huile essentielle de Sauge a été confirmée chez les rats. D'autant plus que le constituant principal de cette huile essentielle est le camphre. L'eucalyptol est au même titre que le camphre un agent proconvulsivant.

Pour finir sur cette variabilité, il convient de regarder la pharmacocinétique de ces composés. Le menthol est rapidement métabolisé en menthol glucuronide par un effet de premier passage hépatique très efficace. Après une administration orale, il est donc retrouvé en très faibles quantités dans l'organisme.

Les trois autres composés qui présentent des structures chimiques plus complexes sont métabolisés par les cytochromes avant de se convertir en composés conjugués. L'eucalyptol est hydroxylé via le CYP3A de façon lente avec une $\frac{1}{2}$ vie de 2 heures.

Le CYP2A6 est à l'origine de la métabolisation de thujone.

Cette métabolisation des composés chimiques par les cytochromes augmente le risque d'interactions avec les médicaments antiépileptiques à l'origine de phénomène de sous-dosage des traitements ou surdosage et par conséquent d'une majoration des effets indésirables.

Que ce soit au niveau chimique, pharmacodynamique et pharmacocinétique, les dérivés terpénoides sont très différents. Leur variabilité chimique explique les effets biologiques différents observés dans l'épilepsie.

En effet, le menthol est un agent protecteur des crises d'épilepsie tandis que l'eucalyptol, le camphre et le thujone sont des agents proconvulsivants.

Suite à ces connaissances, le Comité des médicaments à usage humain a pris la décision de contre-indiquer l'utilisation des suppositoires à base de constituants terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois en raison du risque de troubles neurologiques, essentiellement des convulsions.

II.2.11. Bilan de l'aromathérapie dans l'épilepsie

Par précaution, on tend à dire que l'aromathérapie est proscrite chez les patients épileptiques. En réalité, certaines huiles essentielles telles que l'huile essentielle de Lavande officinale et de Laurier noble ont des propriétés anticonvulsivantes. L'huile essentielle de Romarin à camphre, l'huile essentielle d'Eucalyptus globuleux ou de Thym à thujone sont proépileptogènes.

La composition chimique de l'huile essentielle est responsable des effets thérapeutiques et des effets indésirables. La connaissance de la composition chimique est essentielle en vue d'identifier les composés biochimiques actifs majoritaires. Le linalol est un composé majeur de nombreuses huiles essentielles qui a un effet anticonvulsivant tandis que l'eucalyptol, le thujone et le camphre sont des composés neurotoxiques.

Une même huile essentielle peut voir sa composition chimique varier en fonction de facteurs environnementaux, ontogénétiques, morphogénétiques et méthodes d'extraction. La non-connaissance de cette notion de chémotype laisse la porte ouverte aux incidents liés à la toxicité des huiles essentielles chez le patient épileptique.

Il est évident que l'épilepsie ne pourra jamais être traitée uniquement par l'utilisation des huiles essentielles. Si un patient atteint d'épilepsie souhaite utiliser une huile essentielle, cette utilisation se fera en complément du traitement médicamenteux antiépileptique. Aucune étude à l'heure actuelle ne prône un traitement de l'épilepsie réfractaire ou non par l'aromathérapie exclusivement.

Pour autant, l'utilisation d'huiles essentielles n'est pas prohibée chez les patients épileptiques. Cependant, certains composés biochimiques sont métabolisés par les cytochromes au même titre que les substances médicamenteuses. Ainsi, cela peut générer des interactions médicamenteuses pouvant être à l'origine d'une majoration de la toxicité du médicament antiépileptique ou à l'inverse d'un sous-dosage et une efficacité moindre mettant en péril la santé du patient.

En conclusion, l'utilisation des huiles essentielles chez un patient épileptique doit faire l'objet d'une parfaite connaissance des composés majoritaires présents et de leurs effets. La notion de chémotype est à prendre en compte et le risque d'interactions médicamenteuses est un argument défavorable à l'utilisation de l'aromathérapie dans l'épilepsie.

II.3. La nutrition dans l'épilepsie

En 1920, les premières hypothèses apparaissent par rapport aux effets potentiels d'un changement alimentaire sur le contrôle des crises d'épilepsie. En 1938, le premier médicament antiépileptique est sur le marché et la nutrition est délaissée. Cependant au XX^{ème} siècle et malgré l'existence d'une douzaine de médicaments antiépileptiques, 30% des patients épileptiques ne répondent pas aux traitements.

Ainsi, le régime cétogène et ses variantes offrent-ils des résultats suffisants pour constituer un traitement alternatif dans la prise en charge de l'épilepsie ?

II.3.1. Le régime cétogène : historique et définition

L'utilisation du jeûne dans l'épilepsie remonte à l'Antiquité et fut décrite par Hippocrate.

Les praticiens de la clinique Mayo sont les premiers à avoir observé une baisse du nombre de crises d'épilepsie chez des patients à jeun. En 1930, Talbot est celui qui va proposer un protocole proche de celui utilisé actuellement.

Le protocole du régime cétogène consiste à débiter par une période de jeûne, suivie de la mise en place progressive d'un ratio calorique de 4 g de matières grasses pour 1 g de protéines et de glucides associés à une restriction hydrique.

Le régime cétogène permet d'induire un état de cétose. Il s'agit de réduire le métabolisme du glucose pour dévier vers la voie d'oxydation des acides gras au niveau mitochondrial. Ainsi, le substrat du cerveau n'est plus le glucose mais les corps cétoniques fabriqués par le foie qui seront utilisés comme source d'énergie. Les corps cétoniques, tels que l'acétoacétate, le β -

hydroxybutyrate et l'acétone ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique pour subvenir aux besoins du cerveau. [49]

Plusieurs hypothèses sont évoquées concernant le mécanisme d'action par lequel le régime cétogène joue un rôle dans l'épilepsie :

- Inhibition du transporteur de glutamate VGLUT2 par l'acétoacétate entraînant ainsi une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale.
- Augmentation du métabolisme mitochondrial par les corps cétoniques et diminution de la glycolyse.
- Diminution de l'excitabilité neuronale par les canaux potassiques K ATP ou par augmentation du taux d'adénosine dans le cerveau.

A l'heure actuelle, le mécanisme d'action demeure inconnu. Mais ce qui est certain c'est que le fait de ne plus utiliser le glucose comme source énergétique principale a un effet bénéfique dans l'épilepsie. [50]

II.3.2. Les variantes du régime cétogène

Le ratio utilisé est celui de 4 : 1, mais les ratios utilisés dans le régime cétogène peuvent être variables en fonction de l'âge et des besoins énergétiques du patient.

Aussi la composition lipidique du régime cétogène est un facteur variable, certains sont plus riches en triglycérides à longue chaîne ou triglycérides à chaîne moyenne ou contiennent autant des deux. L'efficacité reste la même mais les triglycérides à chaîne moyenne induisent une cétose plus intense. Ces régimes cétogéniques à composition lipidique variable permettent d'augmenter la teneur en glucides qui est très faible dans le régime cétogène classique qui se veut très strict et restrictif, améliorant ainsi l'observance des patients.

II.3.2.1. Le régime modifié d'Atkins

Ce régime consiste à apporter des lipides et protéines à volonté sans restriction calorique et à limiter la quantité journalière de glucides. Le régime débute avec un apport journalier en glucides de 10 g/jour pendant les trois premiers mois puis cet apport peut augmenter jusqu'à 20 g/jour si la restriction glucidique est mal tolérée. Le régime modifié d'Atkins n'est pas précédé d'une période de jeûne.

Ce régime est moins restrictif que le régime cétogène classique et permet d'améliorer la compliance des patients épileptiques.

Une étude a été réalisée pour évaluer l'efficacité de ce régime dans l'épilepsie. Huit patients adultes ont été inclus. Trois des huit patients ont poursuivi le régime pendant 6 mois. Sur les trois patients, un patient a observé une réduction de 50% de la fréquence des crises, le deuxième et le troisième ont eu une diminution de 30% de la fréquence des crises. Les effets indésirables majeurs rapportés sont la constipation et la diarrhée survenues en particulier la première semaine du régime. Donc le régime modifié d'Atkins peut diminuer la fréquence des crises d'épilepsie chez les adultes. [51]

II.3.2.2. Le régime à faible index glycémique

L'apport journalier de glucides dans ce régime est plus élevé par rapport au régime cétogène et au régime modifié d'Atkins. En effet, les patients peuvent absorber 40 à 60 g de glucides par jour. En revanche, il convient de sélectionner des glucides ayant un faible index glycémique. C'est-à-dire des glucides qui élèvent faiblement le taux de glucose sanguin tels que les aliments riches en fibres. Les aliments farineux et sucrés comme les pommes de terre et le pain blanc ont un index glycémique élevé.

C'est un régime qui est gras car il se compose de 60% de calories provenant des matières grasses et 20-30% de protéines. [51]

Dans la littérature, aucune étude n'a été menée sur l'efficacité de ce régime dans l'épilepsie.

II.3.3. Résultats obtenus dans l'épilepsie

NEI et Coll. ont étudié l'effet potentiel du régime cétogène dans l'épilepsie chez 29 patients adolescents et adultes âgés de 11 à 51 ans. Le ratio testé est de 4 : 1. Le régime cétogène a été débuté à l'hôpital après une période de jeûne de 24-48h. La durée maximale du régime recommandée est de 24 mois. Les patients suivent le régime en maintenant leurs médicaments antiépileptiques minimum pendant les 3 premiers mois de l'étude. [52]

La répartition des syndromes épileptiques est la suivante, le groupe étudié se constitue de 16 femmes et 13 hommes souffrant d'épilepsie réfractaire. 14 patients présentent une épilepsie généralisée, 11 présentent une épilepsie focale et 4 patients souffrent d'une épilepsie généralisée idiopathique. L'âge moyen des patients est de 32 ans. Chaque patient a déjà testé en moyenne 6,4 médicaments antiépileptiques et cinq patients ont déjà subi une opération chirurgicale. La fréquence moyenne des crises est de 104 crises par mois.

Les résultats observés sont : 52% des patients ont eu une réduction de la fréquence des crises. 45% ont eu une réduction de 50% des crises d'épilepsie dont 6 ont eu une réduction de 80% de la fréquence des crises. De plus, un patient souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique a eu une diminution significative de la fréquence des crises puisqu'il était pris de 400 crises d'absences par mois et au terme de l'étude il ne souffre que d'une crise d'absence par semaine. 31% des patients n'ont ressenti aucune amélioration et ont arrêté le régime avant la fin de l'expérimentation. Trois patients ont observé une augmentation de 50% de la fréquence des crises.

Le type de crises d'épilepsie ne répond pas de la même manière au régime cétogène :

- 64% des patients ayant une épilepsie généralisée symptomatique ont une réduction de plus de 50% des crises d'épilepsie et 36% ont un taux de réduction des crises de 80%.
- Parmi les patients atteints d'une épilepsie focale, 28% ont une diminution de 50% des crises et 7% seulement ont une réduction de 80% des crises d'épilepsie.
- 16 patients sur la population de départ ont ressenti des effets indésirables majoritairement la perte de poids et la constipation.

Parmi les observations faites, il a été constaté que pour la majorité des patients il se produit une augmentation du cholestérol total et du ratio cholestérol/HDL mais le taux de HDL tend à rester stable. Chez trois patients, une augmentation du taux de triglycérides a été noté et a été pris en charge par une supplémentation en carnitine à raison de 990-1980 mg/jour. Six

patients ont souffert d'une réduction du taux sérique de sélénium qui a été normalisé par une supplémentation en sélénium.

Ainsi, cette étude met en évidence que la moitié des patients ont eu une diminution significative de la fréquence des crises. [52]

Les raisons principales à l'origine de l'arrêt du suivi du régime cétogène par les patients sont un manque d'efficacité et des difficultés de compliance.

Les données actuelles concernant l'augmentation du cholestérol et du ratio ne permettent pas de dire s'il existe un risque d'athérosclérose sur la durée maximale de régime recommandée.

La supplémentation en carnitine est nécessaire car lorsque le taux de triglycérides augmente la carnitine régule le transport mitochondrial des acides gras libres et la L-carnitine diminue la disponibilité des acides gras pour la synthèse des triglycérides.

Donc le régime cétogène diminue la fréquence des crises d'épilepsie chez les adolescents et adultes, avec une meilleure efficacité chez les patients atteints d'épilepsie généralisée symptomatique. [52]

Le régime cétogène peut être efficace chez les adultes et adolescents mais il est plus souvent associé à la population pédiatrique.

Une étude rétrospective monocentrique dans le service de pédiatrie du centre hospitalier Lyon-Sud a été menée. Tous les enfants de 0 à 18 ans ayant une épilepsie pharmacorésistante ont été inclus. Le régime cétogène a été débuté en complément de leurs traitements médicamenteux. Le ratio de lipides/protéines et glucides était variable et tous les patients recevaient des compléments vitaminiques. [53] Au total, l'étude a été menée sur 29 enfants (14 filles et 15 garçons). Tous recevaient 3 médicaments antiépileptiques associés ou plus. Le nombre moyen de médicaments testés était de 6. Les enfants présentent des types d'épilepsie différentes.

Le ratio était de 2 : 1 chez les enfants de plus de 2 ans et 4 : 1 chez les enfants de moins de 2 ans. La durée moyenne du régime était de 14 semaines.

Le résultat observé est de 9 succès sur 23 cas de régime cétogénique répartis en 6 épilepsies généralisées dont 3 syndromes de West, 2 épilepsies partielles et une épilepsie mixte.

Aucun effet sur la croissance staturo-pondérale n'a été observé.

La majorité de la population pédiatrique étudiée présentait une épilepsie généralisée de type Syndrome de West et Syndrome de Lennox-Gastaut. Dans le premier, 3 patients sur 12 ont observé une diminution de la fréquence des crises de 50%. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, 2 patients sur 3 ont eu une diminution de 90% de la fréquence des crises.

L'observation la plus intéressante est que le régime cétogène a permis de réduire de 100% la fréquence des crises dans 3 états de mal épileptiques sur les 6 pharmacorésistants.

Le régime cétogène donne de réels résultats en agissant sur la réduction de la fréquence des crises dans certains types d'épilepsie. Il a permis de réduire la fréquence des crises d'au moins 50% dans 12 cas sur 29 des épilepsies réfractaires.

Il est envisageable de le considérer comme un moyen thérapeutique dans l'épilepsie.

En revanche dans certains types d'épilepsie le régime cétogène s'avère inefficace. En effet, sur les 4 patients atteints d'épilepsie partielle migrante maligne du nourrisson aucun n'a

observé de réduction de la fréquence des crises. Il semblerait que ce type d'épilepsie soit résistant au régime cétogène.

Chez les enfants, le régime cétogène semble faire ses preuves. Les enfants qui jeunent produisent plus de corps cétoniques que les adultes tout en conservant les mêmes glycémies que les adultes. Le ratio qui a été utilisé est celui de 3 : 1 car il était mieux toléré. Les effets indésirables rencontrés sont très discutés et ne semblent pas être plus importants que ceux générés par les traitements médicamenteux. Les modifications métaboliques et l'incidence de l'athérosclérose au cours du régime cétogène n'ont jamais été étudiées. De plus, une des principales critiques sur ce régime est le fait qu'il soit très restrictif et puisse entraîner des carences. La supplémentation en vitamines demeure discutée et variable en fonction des centres où sont traités les patients épileptiques. [53]

II.3.4. Les limites du régime cétogène

Comme nous l'avons vu précédemment certains effets secondaires se font ressentir lors du suivi du régime cétogène : déshydratation, constipation, diarrhées, taux de cholestérol élevé et lithiase rénale. L'effet du régime sur la densité osseuse et la croissance staturo-pondérale sont des effets indésirables graves mais qui ne se manifestent pas chez la majorité des patients.

Un deuxième problème très discuté est celui de la nécessité ou pas d'une supplémentation vitaminique chez les patients traités par ce régime cétogène. Le régime cétogène est plus restrictif que les autres puisque le type et la quantité d'aliments ingérés sont contrôlés.

De plus, il peut isoler les patients qui ne mangent pas « comme les autres ». La préparation et le suivi du régime sont très fastidieux et entrave l'observance des patients. La durée de suivi du régime maximale recommandée est de 2 ans car un régime qui prône le gras au détriment des protéines et glucides n'est pas une alimentation saine et équilibrée sur du long terme.

Ce régime peut être dangereux chez les enfants qui souffrent de troubles métaboliques tels que les déficits en oxydation des acides gras. Le suivi des enfants ou patients adultes qui suivent ce régime alimentaire doit être rigoureux. [49]

II.3.5. L'influence de l'apport vitaminique dans l'épilepsie

Lors du régime cétogène, des carences vitaminiques sont souvent observées. Il est très difficile de déterminer si ces carences sont induites par le régime ou imputables à la maladie. Une étude observationnelle aux USA a constaté que la fréquence de déficit en vitamine D (<20 ng/ml) est plus importante chez les patients épileptiques (45%) par rapport à la population générale (32%). Les patients épileptiques ont 2 à 6 fois plus de risques de souffrir de fractures. [54]

De même la durée de la thérapie médicamenteuse est un facteur de risque de fractures et lors de la première année de thérapie antiépileptique, la densité osseuse diminue.

Ainsi, cette fréquence élevée de déficit en vitamine D chez les patients épileptiques souligne l'importance de sélectionner et de donner au patient un traitement approprié.

Il a été démontré que le fait de supplémenter les patients en vitamine D pour atteindre une concentration sanguine > 30 ng/ml avait un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse chez les patients épileptiques.

Le déficit en vitamine D est un facteur qui aggrave les crises d'épilepsie et qui peut causer des maladies, des fractures et majorer le risque d'ostéoporose. Ainsi, la supplémentation en vitamine D du patient épileptique doit être envisagée. [54]

Le régime cétogène et ses variantes sont toujours débutés en institution hospitalière. Certains services supplémentent obligatoirement les patients en vitamine D, en carnitine, en sélénium, en calcium mais d'autres n'y voient aucun intérêt.

Une autre vitamine est très intéressante dans l'épilepsie : il s'agit de la vitamine C. Dans le plasma des patients épileptiques, le taux de vitamine C est faible.

La vitamine C ou acide ascorbique est l'un des antioxydants les plus importants du cerveau humain. C'est un agent réducteur donneur d'électron qui prévient l'oxydation de l'ADN, des protéines et lipides. Il passe la barrière hémato-encéphalique pour aller dans les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux.

La vitamine C diminue la peroxydation des lipides en influençant l'activité des enzymes antioxydantes. Elle coopère avec d'autres antioxydants tels que l'alpha-tocophérol pour diminuer les réactions de stress oxydatif se produisant dans le cerveau. [55]

La vitamine C a des effets dans les modèles chimiquement induits chez les rats.

- Dans les crises d'épilepsie induites par le PTZ chez les rats, le prétraitement avec 500 mg/kg d'acide ascorbique pendant 5 jours entraîne un retard significatif du déclenchement de la crise d'épilepsie. On observe une diminution de la fréquence des crises et de la mortalité.
- Dans le modèle induit par la pilocarpine, l'administration de vitamine C augmente la période de latence des saisies et diminue le taux de mortalité. De plus, pour une dose de vitamine C entre 250 et 500 mg/kg, une réduction des radicaux libres se manifeste avec une diminution des dommages neuronaux.
- Dans le modèle induit par la pénicilline, à une dose comprise entre 50-100 mg/kg, il a été observé une diminution significative de la fréquence des crises et de l'amplitude de l'activité épileptiforme.

En revanche, la vitamine C devient un agent pro oxydant lorsqu'elle est associée au fer et il a été aussi remarqué qu'elle pouvait réagir avec l'hydroperoxyde. Cette réaction étant à l'origine de la formation de nouveaux métabolites agissant sur l'ADN et qui participe au processus de mutagenèse.

La vitamine C est un agent anticonvulsivant et neuroprotecteur qui peut être utilisé en traitement adjuvant dans la prise en charge de l'épilepsie. Des études restent à faire pour déterminer la dose minimale efficace et sans effet néfaste sur la maladie.

Les vitamines peuvent constituer un arsenal thérapeutique dans la prise en charge de l'épilepsie ou en tant que traitement adjuvant du régime cétogène. [55]

II.3.6. L'administration exogène de BHB

Les effets du BHB, le β -hydroxybutyrate, un des corps cétoniques produit lors du régime cétogène ont fait l'objet d'étude chez l'animal. [56]

Plusieurs effets ont été mesurés par rapport à des groupes contrôles :

- Les deux premiers groupes ont été formés pour étudier les effets du traitement par BHB aux doses de 2, 4 et 8 mmol/kg.
- L'effet du BHB sur la concentration en glucose avec ou sans le BHB. 10 rats sont dans le groupe traité par BHB et 10 rats sont dans le groupe traité par 4 ml/kg de solution saline.
- Les effets du prétraitement par BHB dans des crises d'épilepsie induites par l'acide kainique.

Les résultats mettent en évidence :

- Une augmentation de la concentration sanguine en BHB passant de 0,57 +/- 0,01 mmol/l à 1,35-2,37 mmol/l en 15 minutes. Les différentes doses administrées n'ont pas d'impact significatif sur la concentration en BHB. Mais il semblerait que la dose qui induit une concentration sanguine en BHB relativement stable entre 1-2 mmol/l est celle de 4 mmol/kg de BHB.
- Il n'y a aucun effet significatif de l'administration exogène de BHB sur la concentration en glucose dans le sérum des rats testés.
- Chez les rats traités préalablement par injection de BHB avant l'administration d'acide kainique, le temps de déclenchement de la saisie est de 63,31 +/- 4,050 minutes versus 37,08 +/- 1,958 minutes. Ainsi, l'administration exogène de BHB prolonge le temps de latence des crises d'épilepsie induites par l'acide kainique. [56]
- De plus, un examen histologique dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe des rats rendus épileptiques montre que dans le groupe prétraité par BHB, la perte neuronale est diminuée par rapport au groupe contrôle.

A la vue de ces observations, l'administration exogène de BHB a un effet anticonvulsivant et neuroprotecteur.

Par rapport à l'acétoacétate et l'acétone, le β -hydroxybutyrate présente plus d'avantages car il est stable aux températures physiologiques et passe facilement la barrière sanguine cérébrale. Cette étude témoigne de l'efficacité anticonvulsivante du BHB. Il semblerait que le régime cétogène ne soit pas efficace tant que la concentration en BHB n'est pas à la concentration efficace.

Ainsi, il se pourrait dans un futur proche que l'administration exogène de BHB soit une alternative au régime cétogénique.

II.3.7. Effet des antiépileptiques sur la cétose

Le régime cétogène est initié en complément des traitements antiépileptiques pris par le patient. Existe-t-il une interaction entre ce régime particulier et les substances médicamenteuses ?

Une étude rétrospective a été réalisée sur un groupe de 71 enfants atteints d'une épilepsie réfractaire entre 2008 et 2014. Les paramètres tels que le type de crise d'épilepsie, l'âge du début des crises, la durée du régime cétogène, le type d'antiépileptique pris par le patient au début du régime et pendant, la cétose sont pris en compte pour établir les résultats en fonction de ces paramètres. [57]

Dans la population étudiée, 61% des enfants ont observé au bout de 3 mois de régime cétogène une diminution de 50% de la fréquence des crises d'épilepsie et 39% n'ont constaté aucune efficacité.

L'efficacité du régime cétogène dépend en grande partie du niveau de cétose atteint.

84% des enfants ont atteint un niveau de cétose efficace au bout de 3 mois de régime.

9 enfants sur les 11 qui n'ont pas atteint un niveau de cétose adéquat n'ont observé aucune amélioration dans le contrôle des crises.

Il a été constaté que chez les enfants sous lamotrigine la probabilité d'arriver à une cétose adéquate est significativement réduite. Sur les 16 enfants sous lamotrigine lors de l'initiation du régime cétogène, 5 n'ont pas atteint le niveau de cétose nécessaire à l'efficacité du régime sur les crises d'épilepsie. Ces mêmes enfants n'ont observé aucun effet sur la fréquence des crises d'épilepsie au terme des 3 premiers mois de régime. (Figure 7)

Ainsi, la prise concomitante de lamotrigine avec l'initiation du régime cétogène est à l'origine d'une diminution de l'efficacité du régime chez les enfants présentant une épilepsie réfractaire.

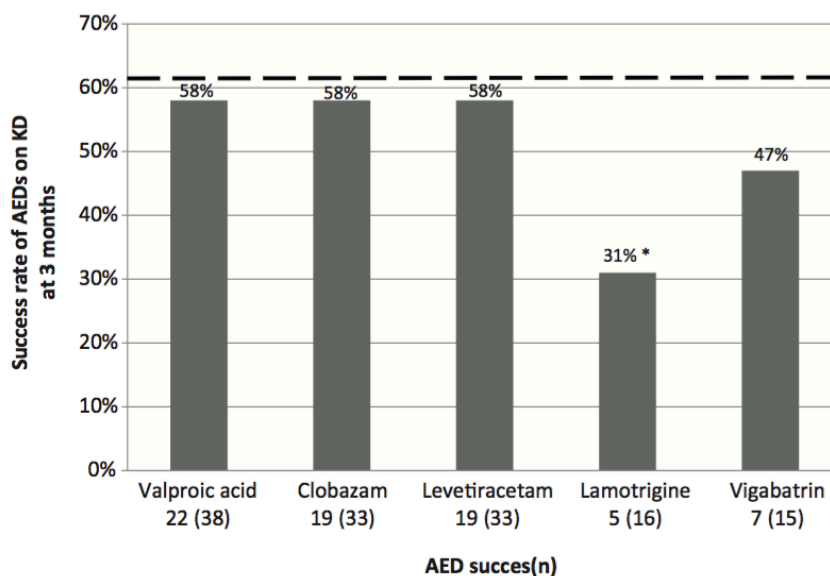


Figure 7 : Evaluation du succès du régime cétogène au bout de 3 mois en fonction de l'antiépileptique utilisé. [57]

Les médicaments antiépileptiques les plus utilisés dans la cohorte sont l'acide valproïque, le clobazam, le lévétiracétam, la lamotrigine et le vigabatrin. (Figure 7)

Les enfants sous lamotrigine seule ou associée à un ou plusieurs antiépileptiques ont moins de possibilités de façon significative d'obtenir une réduction de 50% de la fréquence des crises d'épilepsie après 3 mois de régime cétogène en comparaison avec les enfants qui ne prennent pas de lamotrigine.

La lamotrigine inhibe le relargage du glutamate et elle est métabolisée à 65% par la glucuronyl transférase en métabolites inactifs au niveau du foie. Cependant, le régime cétogène augmente la glucuronidation de la lamotrigine causant ainsi une utilisation sous-thérapeutique de celle-ci. Ce mécanisme peut expliquer l'interaction existante entre ce médicament et le régime cétogène. Malgré ça, il faut savoir que la majorité des enfants épileptiques prennent plusieurs antiépileptiques.

A l'avenir, il serait judicieux de mesurer les taux de lamotrigine et de glucuronides dans le sérum afin d'ajuster les doses de lamotrigine chez les enfants pour lesquels le régime s'avère peu efficace ou alors de stopper la lamotrigine si le taux de cétones n'est pas suffisant.

II.4. Conclusion

Dans la littérature ayurvédique et chinoise, certaines plantes sont décrites comme anticonvulsivantes et neuroprotectrices.

En aromathérapie, le linalol, le menthol et le cinéole sont des composés actifs anticonvulsivants. Le camphre, l'eucalyptol et le thujone sont plutôt des proépileptogènes à proscrire chez le patient épileptique. La connaissance du chémotype est indispensable pour conseiller le patient sur la possibilité d'utilisation d'une huile essentielle dans l'épilepsie.

Le régime cétogène est efficace dans certains syndromes épileptiques. L'initiation du régime a lieu obligatoirement en institution hospitalière et requiert la motivation du patient. Selon les protocoles, des variantes sont observées sur la période de jeûne, l'apport vitaminique et la restriction hydrique.

Le manque d'études cliniques, le principe de précaution et la diversité des types d'épilepsie dans ces trois domaines sont les arguments majeurs qui expliquent le faible recours à ces médecines traditionnelles dans l'épilepsie.

CHAPITRE 3

Le Biofeedback

Le retentissement psychosocial induit par la maladie est très important.

Dans ce dernier chapitre, nous démontrerons que la gestion du stress permet de réduire la survenue des comorbidités psychiatriques telles que la dépression et l'anxiété et nous présenterons la technique du biofeedback qui génère des résultats très prometteurs dans la prise en charge de l'épilepsie.

III. LE BIOFEEDBACK : INTÉRÊT DANS L'ÉPILEPSIE

III.1. Le stress dans l'épilepsie

III.1.1. Le modèle physiologique du stress

L'endocrinologue Hans Selye fut l'un des premiers à s'intéresser au stress dans la première moitié du XX^{ème} siècle. Il décrit en 1956 le Syndrome d'Adaptation Générale qui se caractérise par trois phases.

La phase d'alarme est la 1^{ère} réaction à l'événement stressant. Lors de cette phase l'homéostasie est perturbée et les ressources physiologiques sont mobilisées pour « combattre l'événement stressant ». La phase de résistance est une phase d'adaptation au cours de laquelle les ressources reviennent à l'état d'équilibre. Enfin, la phase d'épuisement survient lorsque la durée d'exposition et/ou l'intensité de l'événement stressant sont importantes et inhibe la restauration des ressources de l'individu.

Selon Selye « le stress est un ensemble de moyens physiologiques et psychologiques mis en œuvre par une personne pour s'adapter à un événement donné ».

La réponse à un événement stressant dépend de trois paramètres qui sont la perception du stress c'est-à-dire l'évaluation de la situation, la perception du contrôle par l'évaluation des ressources et enfin le coping. Le coping correspond à l'ensemble des stratégies développées par le sujet pour diminuer l'impact de l'événement stressant dans sa vie quotidienne. [58]

Dans l'épilepsie, le retentissement psycho-social de la maladie est plus important que la maladie elle-même.

Ainsi, l'épilepsie constitue un réel fardeau qui altère profondément la qualité de vie des patients.

Environ 35% des patients épileptiques souffrent de dépression. Ce taux s'avère plus important chez les patients souffrant d'épilepsie réfractaire car il est compris entre 20 et 55%. La prévalence de la dépression chez les patients épileptiques est dix fois plus élevée que dans la population générale.

Environ 30% des patients épileptiques souffrent d'anxiété généralisée versus 19% dans la population générale.

La dépression et l'anxiété généralisée sont les deux comorbidités psychiatriques les plus fréquentes observées dans l'épilepsie en particulier dans l'épilepsie du lobe temporal.

Ces comorbidités psychiatriques sont à l'origine d'un effet néfaste sur les crises d'épilepsie, des taux élevés d'effets indésirables avec les médicaments antiépileptiques, une diminution de la qualité de vie, une faible estime de soi et un risque de comportement suicidaire.

Les individus ne perçoivent pas les événements de la même façon et ne développent pas les mêmes stratégies face à un événement stressant.

Dans l'épilepsie, le stress est un facteur important qui intervient dans le développement des comorbidités psychiatriques associées à la maladie.

Un stress chronique augmente l'incidence des comorbidités psychiatriques tandis qu'un stress aigu induira une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie. [58]

III.1.2. Les outils de quantification du stress dans l'épilepsie

Plusieurs outils de dépistage sont disponibles pour mesurer le stress chez les individus. Ces outils sont utilisés afin que les cliniciens puissent orienter les patients vers la stratégie thérapeutique la plus adaptée à ses besoins et problématiques.

Trois outils de dépistage sont spécifiques à l'épilepsie. [58]

- Le NDDI-E est une échelle de dépistage de la dépression dans l'épilepsie. (Annexe 1) C'est un auto-questionnaire en 6 items traduit en de multiples langues. Cet outil de dépistage est utilisé pour le problème mondial de la dépression dans l'épilepsie.

- Le GAD-7 est une échelle de dépistage du trouble anxieux. (Annexe 2) C'est un auto-questionnaire en 7 items qui permet d'apporter des informations complémentaires au NDDI-E. Cet outil est traduit en coréen, chinois, espagnol et français.

La Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE) tente de promouvoir sa traduction en plusieurs langues pour que le GAD-7 devienne un outil de dépistage mondial au même titre que le NDDI-E.

- Le QOLIE-89 est le dernier outil permettant de mesurer la qualité de vie des patients épileptiques portant sur la santé du patient et ses activités quotidiennes.

Le QOLIE-31 constitué de 31 items correspond à la version courte du QOLIE-89. (Annexe 3) Les items concernent l'anxiété du patient par rapport à la survenue des crises, son bien-être émotionnel, l'énergie et la fatigue, son fonctionnement cognitif, les effets des médicaments antiépileptiques, son fonctionnement social et la qualité de vie globale.

Plus le score obtenu lors du test est élevé, plus la qualité de vie du patient est bonne.

Il existe donc des outils à disposition des professionnels de santé pour pratiquer le screening des comorbidités psychiatriques chez le patient épileptique et évaluer la qualité de vie.

Les outils permettant de mesurer le stress sont nombreux mais ne sont pas spécifiques à l'épilepsie.

- Le PSS (Perceived Stress Scale) est l'outil psychologique le plus utilisé pour mesurer la perception du stress. C'est un questionnaire en 10 items portant sur le ressenti et les pensées survenues le mois précédent la réalisation du questionnaire. Cet outil permet de voir si le patient a la capacité de gérer son stress souvent, parfois ou si au contraire il a tendance à subir les situations stressantes. (Annexe 4)

- D'autres outils telles que l'échelle d'évaluation de la réadaptation sociale (SRRS, Holmes&Rahe,1967), le programme de gestion du stress (SCS, Rosenbaum,1980), l'échelle du locus de contrôle (MHLC, Wallston et al., 1978), l'échelle de résilience (DSR-15, Bartone, 2007) et le profil de régulation émotionnelle (ERP-R, Nelis et al., 2011) peuvent être utilisés pour quantifier le stress chez un individu. [58]

III.1.3. Le stress, facteur favorisant les crises d'épilepsie

Une étude réalisée au sein de l'unité d'épilepsie de Montpellier sur 11 ans a permis d'enquêter sur le caractère proconvulsivant du stress. [59]

4618 patients ont été inclus, y compris les patients ayant vécu un choc émotionnel dans les 3 mois précédant le début de la maladie. La majorité de ces patients souffrent d'une épilepsie focale de type épilepsie du lobe temporal.

Plusieurs consultations sont programmées avec ces patients au cours desquelles il s'agit de déterminer avec eux le temps de latence entre le choc émotionnel ou l'événement stressant et le début de la maladie, le type et la sévérité de cet événement et l'opinion des patients sur la responsabilité de l'événement dans l'épilepsie.

- 22 patients ont déclaré qu'un événement de vie majeure s'était produit dans les trois mois précédant le début de leur maladie,

- 54% des patients déclarent que le décès d'un proche est l'événement déclencheur de crises d'épilepsie et du début de la maladie,

- 32% des patients déclarent qu'une rupture dans une relation de confiance est à l'origine du déclenchement des crises,

- 18% rapportent un divorce ou une rupture sentimentale comme étant la cause du début de leur maladie,

- 14% des patients ayant subi des violences déclarent qu'elles sont l'élément déclencheur des crises d'épilepsie.

Ainsi, les événements de vie majeure peuvent constituer des facteurs de risque au développement de l'épilepsie.

Prenons l'exemple de deux patients pour comprendre l'impact du stress dans la maladie.

- Le premier patient est un homme âgé de 36 ans. Sa première crise d'épilepsie a eu lieu lorsqu'il avait 16 ans au lendemain du décès de son père. Ce fut une crise partielle du lobe temporal qui s'est généralisée par la suite. Sur l'EEG, le tracé caractéristique est observé avec les ondes pointes. Son IRM est tout à fait normale. Selon ce patient, le stress et l'émotion sont les facteurs déclencheurs de sa maladie. Ainsi, la psychothérapie est apparue comme étant la stratégie thérapeutique la plus adaptée pour ce patient chez qui de nombreux médicaments antiépileptiques ont été testés sans aucun succès. Grâce à la pratique de la psychothérapie pendant 18 mois, le patient est devenu libre de saisies.

- Une autre patiente âgée de 32 ans présente sa première saisie à 16 ans, une semaine après le décès de son frère. Avant cet événement, cette patiente avait une vie sociale très active. La chirurgie peut être proposée à certains patients éligibles et constitue un espoir pour retrouver une vie normale. Malheureusement, un examen intra-crânial pratiqué chez cette patiente met en évidence un début de crises centrales qui se propagent ensuite dans le lobe pariétal, ce qui constitue une contre-indication à la chirurgie chez cette patiente. La patiente

s'orientent alors vers des soins psychiatriques qui ne feront qu'améliorer légèrement son statut mental sans résultats satisfaisants. [59]

Les hormones du stress influent sur l'excitabilité neuronale et la susceptibilité aux crises d'épilepsie. Cette étude a permis de comprendre que les événements stressants de la vie contribuent au déclenchement de l'épilepsie. Le facteur le plus important étant le décès d'un proche.

Pour le premier patient, la psychothérapie a permis de le libérer des crises d'épilepsie.

Martinovic [60] a évalué les effets de programmes anti-stress et de la thérapie cognitive individuelle dans deux groupes de 7 patients atteints d'une épilepsie myoclonique juvénile réfractaire. Sur les 14 patients, 3 et 4 patients sont devenus libres de saisies d'épilepsie.

Lundgren et al. [61] ont démontré que la psychothérapie et le yoga avaient la capacité d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'épilepsie réfractaire.

III.1.4. Activité épileptiforme et cortisol

Les hormones du stress influent sur l'excitabilité neuronale et la susceptibilité aux crises d'épilepsie. Le stress active l'axe hypothalamo-hypophysaire qui produit du cortisol.

La production du cortisol est régulière mais plus importante au réveil. Les taux de corticostéroïdes ont un effet sur la neurotransmission au niveau de l'hippocampe, une des structures impliquées dans le développement de la maladie.

VAN CAMPEN et Coll. [62] ont étudié le lien qui pourrait exister entre les fluctuations de cortisol et les décharges épileptiques chez des patients souffrant d'épilepsie focale. Dans cette étude, seuls les patients atteints d'épilepsie focale ne prenant pas de médicaments hormonaux contre le stress ou des contraceptifs oraux sont inclus. En revanche, les patients avec une fréquence très élevée de crises d'épilepsie ou une faible incidence de décharges épileptiformes sont exclus.

Les taux de cortisol salivaire et les décharges épileptiques sont mesurés toutes les 15 minutes pendant 5 heures sur deux journées consécutives. Une évaluation subjective du stress est proposée aux patients pour évaluer leur sensibilité au stress via des questionnaires et une estimation du stress est pratiquée sur une échelle analogique visuelle.

Les résultats obtenus sont variables en fonction du patient. Il a été observé une certaine corrélation entre le taux de cortisol et l'incidence des décharges épileptiques en particulier chez les patients rapportant une augmentation de la fréquence des crises pendant les périodes de stress. Tandis que cette observation n'est pas valable pour les patients qui ne sont pas sensibles au stress.

Cette étude montre que le stress peut jouer un rôle dans les crises d'épilepsie en particulier si celles-ci y sont sensibles. La sensibilité au stress des individus est très subjective. Les fluctuations du cortisol déclenchent des crises d'épilepsie chez certains patients seulement. De plus, les mesures ont été réalisées sur une période relativement courte. Il se pourrait que les fluctuations du cortisol aient un réel impact sur l'épilepsie au long terme. Dans des études réalisées chez les animaux, les hormones du stress ont eu un effet sur l'excitabilité neuronale et le seuil épileptogène. [63]

III.1.5. « Profil de stress » et thérapie individualisée

Les outils mis à disposition des cliniciens pour les patients épileptiques permettent de caractériser le profil de stress propre à chaque individu.

Une étude réalisée en 2006 a étudié la relation entre la perception des facteurs déclencheurs de crises d'épilepsie, l'anxiété, la dépression et le locus de contrôle. [64]

200 patients adultes ont été inclus dans l'étude. Ils ont répondu à un questionnaire général sur leur âge, sexe, début d'apparition des crises et médicaments antiépileptiques. Puis, trois questionnaires leur ont été proposés pour identifier les facteurs déclencheurs de crises. Pour chaque patient, le niveau d'anxiété et la dépression ont été mesuré avec l'échelle HAD et le locus de contrôle avec le MHLC. 65% des patients ont identifié des facteurs déclencheurs de crises d'épilepsie.

Les résultats montrent que le stress est identifié comme un facteur favorisant les crises d'épilepsie par 49,5% des patients inclus dans l'étude. Le manque de sommeil et la fatigue sont les facteurs identifiés les plus fréquemment.

L'identification de certains facteurs comme favorisant les crises d'épilepsie est fortement liée aux facteurs psychologiques de chaque individu. En effet dans cette étude, il a été observé que les patients avec un niveau d'anxiété élevé et un faible score de locus de contrôle étaient plus susceptibles de déclarer certains facteurs comme favorisant les crises par rapport à ceux qui ont un faible niveau d'anxiété.

Les patients épileptiques qui ont un faible locus de contrôle ont tendance à percevoir les crises d'épilepsie comme se produisant à leur insu : elles sont hors de contrôle.

Les différences observées témoignent que la perception des crises d'épilepsie est liée à l'anxiété, la dépression et le locus de contrôle.

Les patients épileptiques ayant le sentiment de ne pas contrôler leur maladie seront plus sensibles au développement de comorbidités psychiatriques. [64]

Le stress est un facteur déclencheur de dépression et d'anxiété pour les patients épileptiques.

Cette étude démontre que les individus ne sont pas égaux face au stress. La perception de l'événement stressant, le coping mis en place et les stratégies de comportements adoptées pour faire face à la situation sont différentes d'un individu à l'autre.

Le terme « diathesis » est employé pour désigner la vulnérabilité au stress de tout un chacun. Cette vulnérabilité dépend des facteurs génétiques, biologiques et cognitifs. Ainsi, lors de la prise en charge d'un patient épileptique il paraît essentiel d'établir un profil de stress propre au patient. Ce profil de stress permettra par la suite de l'orienter vers une thérapie adaptée. [58]

Au-delà des traitements médicamenteux pris par le patient pour contrôler sa maladie, la prise en charge prend la forme d'une thérapie individualisée. Pour un patient épileptique donné, un profil de stress sera établi et les cliniciens seront en mesure d'orienter vers une thérapie non conventionnelle adaptée dans le but d'améliorer le bien-être de ces patients épileptiques.

III.1.6. Les approches non conventionnelles pour gérer le stress

Plusieurs approches existent et peuvent être mis à profit du patient pour améliorer son bien-être :

- Les approches qui lient l'esprit et le corps telles que la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience et le yoga. [58]
- Les approches plutôt centrées sur la gestion des émotions qui sont la thérapie psycho-comportementale et le biofeedback.

La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience est un programme de psychothérapie destiné à prévenir la rechute dépressive chez les patients souffrant de dépression. L'objectif est de devenir volontairement conscient de son corps, de ses émotions et pensées en temps réel sans porter un jugement. Il s'agit pour le patient de se débarrasser des processus cognitifs automatiques et d'adopter de nouvelles attitudes.

Cette thérapie n'est pas exclusivement proposée aux patients dépressifs. Elle est accessible aux patients épileptiques. Cependant des études ont émis des observations peu concluantes dans l'épilepsie. [65]

La thérapie psychocomportementale permet d'apprendre au patient à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité. Cela consiste à établir une alternative aux modèles de pensée inadaptés pour améliorer l'aspect cognitif et comportemental dans le but de retrouver un bien-être émotionnel pour le patient.

Les protocoles utilisés dans ce type de thérapie portent de l'intérêt au locus de contrôle et encouragent fortement le patient à établir son propre contrôle des crises d'épilepsie par des techniques de motivation.

Au même titre que la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, cette thérapie peut aider certains patients épileptiques. Les études sur l'efficacité de cette thérapie sont peu nombreuses et les observations faites non concluantes. [66]

III.1.7. La pratique du yoga

Le Yoga est une méthode traditionnelle indienne psychologique, philosophique et culturelle qui tend à mener sa vie en diminuant le stress et en prônant la relaxation de l'esprit et du corps. [67]

L'épilepsie est une maladie qui génère du stress chez les patients qui en majorité perçoivent le stress comme un facteur favorisant les crises.

Différentes méthodes de Yoga existent :

- Le « Pranayama », méthode qui consiste à se relaxer en pratiquant des exercices pour contrôler la respiration.
- L'« Asanas » qui se caractérise par la pratique de différentes postures physiques.
- Le « Dhyana » qui correspond à la méditation.

Ces méthodes peuvent être pratiquées isolément mais il est possible de les associer entre elles.

Le Yoga émet le principe selon lequel différentes énergies dans notre corps permettent de contrôler l'esprit, et ce sont les facteurs psychologiques et physiques qu'ils soient extérieurs ou intérieurs au corps qui perturbent cet équilibre énergétique à l'origine du bien-être. Le déséquilibre est responsable de maladie ou de souffrances.

44% des patients épileptiques pratiquent une forme de médecine alternative complémentaire telle que le Yoga.

Dans la littérature, le Yoga est décrit comme un moyen de modifier la perception des crises et a un effet sur l'activité cérébrale, l'excitation neuronale et permet d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'épilepsie réfractaire. [68]

Concernant la pratique du Sahaja Yoga, les patients épileptiques ont observé une diminution de 62% de la fréquence des crises au bout de 3 mois et 86% au terme des six mois d'étude.

De même, il a été observé un changement dans l'EEG se caractérisant par le passage de fréquences comprises entre 0 et 8 Hz à des fréquences entre 8 et 20 Hz.

Ces changements observés sont expliqués par la modulation de l'activité du système limbique par la méditation et par l'action de l'hypothalamus sur le système nerveux autonome. Mais c'est surtout l'effet de la réduction du stress qui contribue à induire chez les patients épileptiques pratiquant du yoga, une diminution de la fréquence des crises et des changements au niveau de l'EEG.

Environ 33,7% des patients estiment que le yoga est bénéfique dans la prise en charge de l'épilepsie. Il permet si le patient est assidu à sa pratique de diminuer le dosage des médicaments antiépileptiques, de diminuer les effets indésirables et de réduire la fréquence des crises d'épilepsie. [69]

La pathogenèse de l'épilepsie est liée à un déséquilibre du SNA avec une diminution de l'activité du système nerveux parasympathique et une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique. [69] Ce déséquilibre du SNA est associé à une sous-activité du système gabaergique.

Le Yoga permettrait d'augmenter l'activité du système nerveux parasympathique par le contrôle volontaire de la respiration et l'état de relaxation induit.

Il existe un lien entre l'état de stress émotionnel et les conséquences neurophysiologiques.

Le stress est un facteur qui augmente la fréquence des crises d'épilepsie.

Le Yoga en réduisant le stress par la relaxation et le contrôle de la respiration augmente l'activité du système nerveux parasympathique et augmente également le niveau de GABA dans le cerveau ce qui contribue au contrôle des crises d'épilepsie.

De même ces effets du yoga sont favorables au traitement de la dépression puisque par la maîtrise de la respiration et l'augmentation de l'activité gabaergique ils permettent d'améliorer le bien-être du patient en diminuant son niveau d'anxiété.

Ainsi, le système nerveux autonome jouant un rôle central dans la réponse au stress, la pratique du Yoga permet d'agir sur les composantes de ce système et de réduire le niveau de stress défavorable à l'épilepsie.

Le yoga est une pratique traditionnelle indienne qui peut aider les patients épileptiques à gérer leur stress, améliorer leur état émotionnel et diminuer les répercussions de la maladie dans la vie quotidienne.

Cependant, certaines études rendent compte de certaines limites dans la pratique du Yoga. En effet, des pratiques avancées de Yoga peuvent causer des effets néfastes pour la santé.

Par exemple, la pratique du Sirsasana qui correspond à une inversion totale du corps a été responsable de phénomènes de neuropathie optique, de glaucome avec perte de vue progressive et élévation de la pression intraoculaire, et lésion du nerf sciatique. De plus, lors de la pratique du Yoga de manière intensive, la température du corps peut s'élever à 40°C après 90 minutes de pratique. Ce changement de la régulation thermique du corps peut causer des dommages neuronaux néfastes dans l'épilepsie.

Ces limites ne sont à prendre en compte que lors d'une pratique intensive du Yoga. [67]

Le stress est un facteur non négligeable qui joue un rôle dans le vécu de la maladie.

La dépression et l'anxiété sont sous-estimées chez les patients épileptiques.

Les thérapies complémentaires qui agissent par l'induction d'un état de relaxation sont intéressantes dans l'épilepsie. L'une d'entre elles, le biofeedback voit le jour dans les années 1960-1970. Cette technique ancienne a été délaissée lors de l'avènement des premiers médicaments antiépileptiques. Le biofeedback est à l'origine de résultats prometteurs dans le contrôle des crises d'épilepsie et l'amélioration du bien-être.

III.2. Le biofeedback : retour vers une approche holistique de l'épilepsie

III.2.1. Définition

Le Biofeedback est une technique par laquelle un enregistrement des activités physiologiques est effectué à l'aide d'appareils de mesure de précision. Ces activités physiologiques sont ensuite transformées en signaux visuels, auditifs ou tactiles pour être mises à disposition du patient afin qu'il prenne connaissance de sa physiologie.

Par le feedback ou rétroaction biologique, le patient apprend à réguler ses activités physiologiques et devient proactif dans le contrôle de sa maladie.

Le biofeedback s'applique dans de nombreux domaines tels que les troubles neurologiques, neuromusculaires, cardiovasculaires, gastro-intestinaux, douleurs chroniques, problèmes ophtalmologiques, troubles du stress et problèmes dermatologiques.

Pour l'épilepsie, une technique spécifique basée sur l'activité électrophysiologique du cerveau humain existe : le neurofeedback.

III.2.2. Principe du neurofeedback

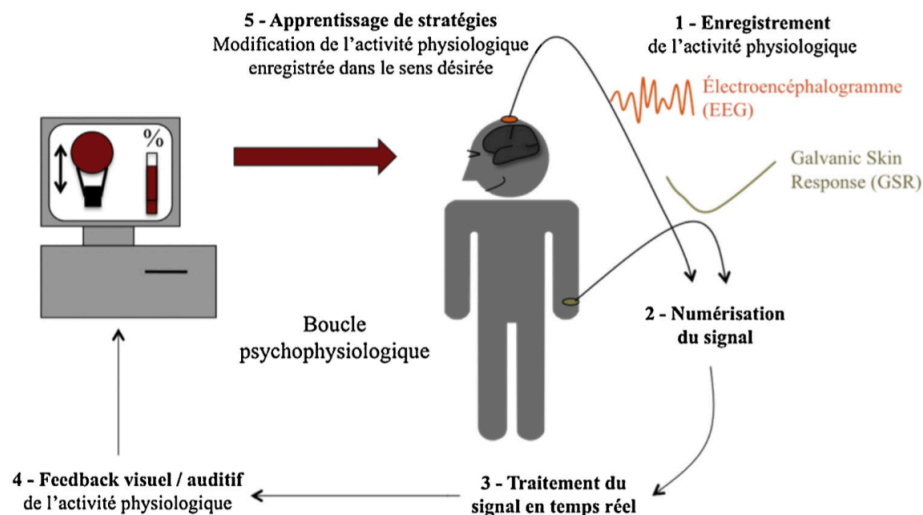


Figure 8 : Principe du neurofeedback. [70]

Des électrodes sont placées sur le crâne du sujet selon la nomenclature internationale 10/20. Ces électrodes vont permettre d'enregistrer l'activité cérébrale sur un électroencéphalogramme. Les signaux EEG enregistrés sont convertis en signaux digitaux informatisés. Sur la figure 8, les signaux ont été transformés en un signal visuel qui correspond à la montgolfière. Par ce système, le patient prend alors connaissance de son activité physiologique cérébrale. (Figure 8)

L'objectif du neurofeedback est que le patient apprenne à contrôler son activité cérébrale en agissant sur le signal informatisé. Une boucle « psychophysique » se met en place au cours des séances de neurofeedback. [70]

Dans l'épilepsie, cette technique permet au patient de contrôler ses crises et surtout de pratiquer le renforcement positif qui rend le patient proactif dans sa maladie.

III.2.3. L'électroencéphalogramme

L'EEG est un examen visant à enregistrer l'activité électrique du cerveau humain. Ce sont plus précisément les ondes cérébrales qui sont enregistrées par l'EEG et varient en fonction de leur fréquence, leur amplitude et topographie. (Tableau 20)

Tableau 20 : Ondes cérébrales en fonction de leur fréquence (Hz). [71]

Nombre	Frecuencia (Hz)
Delta	0.5-3.5
Theta	4-7
Alfa	8-12
Beta baja	12-15 (RSM)
Beta	15-20
Beta alta	20-35
Gamma	35-40

L'activité cérébrale varie constamment en fonction des états de vigilance de l'individu :

- Lors d'un état de relaxation cérébrale, le cerveau émet des ondes de basse fréquence, d'amplitude élevée, de façon synchrone en particulier des ondes α et θ .
- Lors d'un état d'activation, il émet préférentiellement des ondes à haute fréquence, de basse amplitude de façon désynchronisée et indépendante.

Les fréquences d'onde varient en fonction des exigences contextuelles des individus et chaque rythme est associé à une fonction physiologique. [71]

Pour réaliser un EEG, des électrodes sont placées au niveau du crâne du patient. Le système 10/20 est une méthode internationale qui décrit l'application des électrodes pour réaliser un EEG. La localisation des différentes électrodes est associée à une région du cortex cérébral. Le 10/20 correspond à la distance égale à 10 ou 20% entre les électrodes de l'avant à l'arrière du crâne et de droite à gauche. Les électrodes sont ainsi équidistantes.

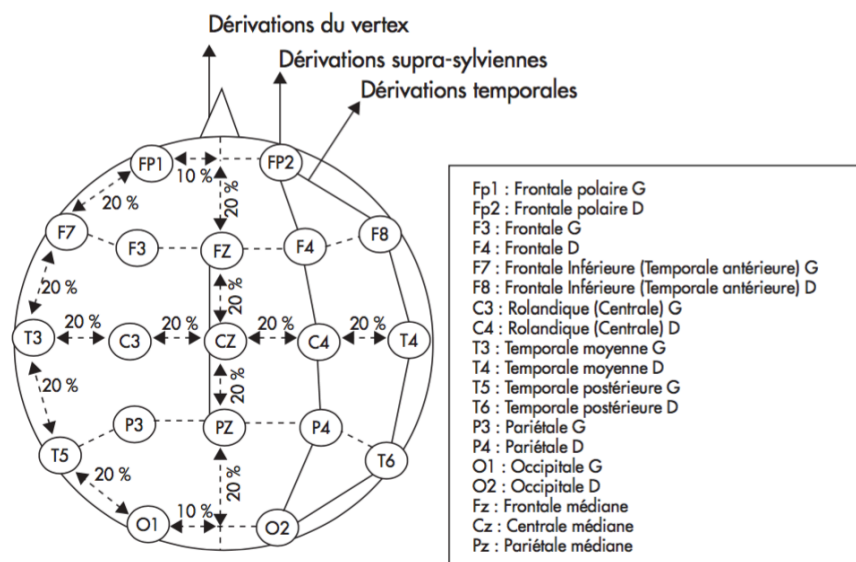


Figure 9 : Disposition des électrodes selon le système 10/20. [72]

Les lettres F, T, C, P et O correspondent respectivement aux aires frontales, temporales, centrales, pariétales et occipitales.

Les chiffres eux indiquent l'hémisphère sur lequel est placée l'électrode.

Les chiffres impairs 1,3,5,7 correspondent à l'hémisphère gauche tandis que les chiffres pairs représentent l'hémisphère droit. (Figure 9)

À titre d'exemple, l'électrode T6 est une électrode qui mesure l'activité cérébrale au niveau de la région temporale postérieure de l'hémisphère droit.

Sur un tracé EEG, l'expression la plus caractéristique d'une décharge épileptique est la pointe-onde. La pointe correspond à la somme de dépolarisations neuronales qui génèrent des bouffées de potentiels d'action à l'origine de la crise d'épilepsie.

III.2.4. Historique du neurofeedback

III.2.4.1. Découverte du rythme SMR chez le chat

Le neurofeedback est apparu lors d'une étude neurocomportementale menée chez le chat par Serman, Wyrwicka et Clemente dans les années 1960-1970.

L'étude était basée sur le principe du conditionnement opérant chez le chat. Pour cela, après placement des électrodes sur le crâne des chats, ils ont appris à obtenir de la nourriture en appuyant sur le levier. Puis, un stimulus négatif fut introduit par un signal lumineux ou auditif indiquant que l'activation du levier supprimerait dorénavant la délivrance de nourriture. Lors de la réponse à ce stimulus et de l'apprentissage de cette nouvelle consigne, les chercheurs purent observer sur l'EEG l'apparition d'un nouveau rythme. Ce rythme fut appelé : rythme SMR pour rythme sensorimoteur.

Les chercheurs eurent l'idée de former deux groupes de chats : le premier groupe avait pour objectif de supprimer le rythme SMR et le second d'activer sa production. Il a été constaté que les chats produisant le rythme SMR devenaient immobiles par rapport aux chats chargés de le supprimer.

La production du SMR a également un rôle sur le sommeil. Lors de cette même expérimentation chez les chats, il a été observé que le sommeil était modifié par ce rythme avec une diminution des mouvements et une diminution du temps total de sommeil. [73]

L'équipe décide alors de réaliser un test d'exposition à un agent proconvulsivant : le monométhylhydrazine. Les chats ayant intégré le protocole du neurofeedback étaient moins sensibles à l'agent proconvulsivant par rapport aux chats non entraînés.

A leur insu, les chercheurs découvrent alors que la production du rythme SMR via le protocole du neurofeedback induit l'inhibition spécifique de décharges motrices toniques et permet de diminuer l'excitabilité motrice chez les chats.

Cette découverte impromptue motive l'équipe dans la recherche d'un rythme équivalent chez l'humain.

III.2.4.2. Première étude chez l'homme

Le premier essai clinique sur une patiente épileptique a lieu en 1971 chez une patiente âgée de 23 ans. L'épilepsie chez cette patiente fut diagnostiquée en 1964 à l'âge de 16 ans.

Sur le premier EEG effectué chez cette patiente, un ralentissement général de l'activité cérébrale était observé sans décharges paroxystiques. Puis des pointes-ondes furent mises en évidence sur le tracé EEG ultérieur et les médecins purent mettre en exergue une activité focale au niveau de l'aire fronto-pariétale gauche.

La crise d'épilepsie chez cette patiente se caractérise par des mouvements tonico-cloniques avec une perte de conscience et la chute. Plus récemment la patiente décrit ressentir un plissement des sourcils, une déviation latérale gauche des yeux et le croisement du bras droit avec le genou gauche entraînant la chute à gauche. Les crises d'épilepsie sont plutôt nocturnes.

La fréquence des crises chez la patiente est de 1 à 3 crises par mois l'année précédant l'essai. 12 mois avant l'expérimentation la jeune fille prend 200 mg/jour de Dilantin® (Phénytoïne) et 200 mg/jour de Mebarol® (Méthylphénobarbital).

Chez cette jeune fille, il est préconisé de placer sur son crâne les électrodes permettant d'enregistrer son activité cérébrale selon le système international 10/20. L'équipe installe la patiente confortablement dans une pièce et lui demande de garder les yeux ouverts, de « vider » son esprit et de penser à des expériences positives ou ne penser à rien afin d'obtenir l'état cérébral souhaité.

L'appareillage de feedback est constitué d'une unité rectangulaire placée en face de la patiente qui contient deux rangées de 10 lampes. Lorsque des signaux EEG appropriés sont détectés en termes d'amplitude et de durée, les lampes de la rangée supérieure s'allument de gauche à droite. La patiente doit donc obtenir des signaux positifs pour renforcer ce résultat puis lorsque le rythme recherché est produit les lampes s'éteignent successivement en émettant un son : c'est le conditionnement opérant. L'appareil permet de pratiquer 100 actions de renforcement pour consolider la réponse biologique. Les sessions de feedback duraient entre 30 minutes et 1 heure à raison de deux sessions par semaine entre Août 1971 et Décembre 1971. 5 minutes avant et après la session, des enregistrements de l'activité cérébrale basale étaient systématiquement effectués.

Les résultats obtenus avec cette patiente sont difficiles à interpréter. En effet, son EEG basal est ralenti donc la production du rythme SMR est plutôt faible au démarrage de l'expérimentation. Sterman et al. décident alors de récompenser une large bande de fréquences avec l'objectif d'amplifier le rythme SMR. La fréquence maximale récompensée chez cette patiente est celle de 12 cycles/seconde. Au fur et à mesure des séances de neurofeedback, la production du rythme SMR devient de plus en plus importante. (Figure 26)

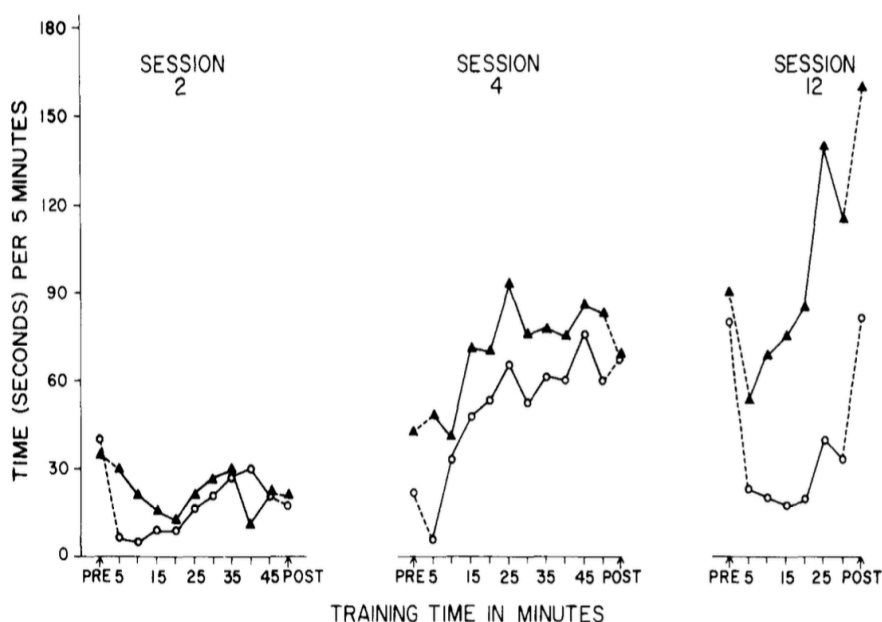


Figure 10 : Production de rythme SMR (triangles noirs) et du rythme alpha (cercles) pendant les sessions de neurofeedback. [73]

Lors des premières sessions telle que la session 2, les deux rythmes SMR et alpha sont faiblement produits. Lors de la session 4, l'apprentissage est en cours d'acquisition car les rythmes SMR et alpha augmentent parallèlement. Puis lors de la session 12, le rythme SMR

est produit de façon importante par rapport au rythme alpha diminué, l'écart se creuse entre les deux rythmes. (Figure 10)

Les sessions de neurofeedback ont permis à la patiente d'amplifier la production du rythme SMR.

Quant aux crises d'épilepsie, une absence de crises d'épilepsie sur 3 mois a été constatée.

Jusqu'au début de la pratique du neurofeedback, les crises d'épilepsie chez cette patiente étaient très fréquentes malgré la prise de traitements antiépileptiques. La patiente était prise de 2 à 3 saisies par mois.

Entre fin août 1971 et la fin de l'expérience en décembre 1971, elle ne sera victime que d'une seule crise. La patiente a volontairement décidé d'arrêter ses traitements antiépileptiques. Ainsi, il est impossible de définir si la crise ayant eu lieu le 1^{er} décembre 1971 est apparue malgré le neurofeedback ou si elle est consécutive à l'arrêt de la prise des traitements médicamenteux.

Par la suite, l'équipe a pu constater que la patiente continuait de produire un rythme SMR conséquent et n'a pas eu depuis de nouvelles crises d'épilepsie.

D'un point de vue comportemental, des changements ont été remarqués dans la personnalité de la patiente qui est apparue plus ouverte au fil des séances, avec une confiance personnelle accrue et un intérêt pour son apparence. Certaines modifications du sommeil ont été rapportées par la patiente : un temps d'endormissement plus court, un sommeil plus reposant et un réveil plus rapide le matin.

Les sessions de neurofeedback sont associées à des modifications du sommeil et de la personnalité chez la patiente qui seront à explorer ultérieurement.

Cette première étude clinique chez l'humain confirme l'existence d'un rythme similaire à celui du chat chez l'homme. [73]

Chez le chat, c'est un rythme lent de 12 à 14 cycles/secondes localisé au niveau du cortex sensorimoteur qui permet de supprimer les convulsions chimiquement induites. Chez cette patiente, un rythme similaire est mis en évidence lors de cette expérience au niveau du cortex rolandique.

La production de ce rythme est soumise au conditionnement opérant par la technique du neurofeedback. L'apprentissage neurofeedback a permis d'augmenter la production du rythme SMR, de le différencier du rythme alpha et de supprimer les crises d'épilepsie chez la patiente.

Au vu des résultats, cette technique semble être bénéfique dans le traitement de l'épilepsie chez l'homme.

III.2.5. Les protocoles du neurofeedback

Il existe trois types de protocoles permettant d'appliquer la technique du neurofeedback dans les épilepsies pharmacorésistantes.

III.2.5.1. Le protocole du rythme SMR

Ce protocole est le premier décrit chez le chat par Sterman et son équipe en 1970. [73] Chez les patients épileptiques, il s'agit de les inciter par une technique d'apprentissage à produire un rythme SMR se situant dans une bande de fréquence comprise entre 12 et 15 Hz. La production du rythme a lieu lors d'une inhibition comportementale et motrice. Au fil des sessions de neurofeedback, le patient est amené à augmenter la puissance spectrale et la région de l'activité SMR. Il a été observé chez l'homme en 1972 que la production et l'amplification de ce rythme permet d'obtenir un effet bénéfique : la réduction des crises d'épilepsie chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire.

III.2.5.2. Le protocole SCP

Le protocole SCP est le protocole « Slow Cortical Potential ».

Sur un électroencéphalogramme, il est possible d'observer ce potentiel-ci provenant du cortex cérébral et correspondant à la dépolarisation des dendrites apicales des neurones pyramidaux sous l'influence du thalamus.

Il a été constaté qu'un SCP négatif était enregistré en amont des activités paroxystiques épileptiques. Plus le SCP est négatif, plus l'excitabilité neuronale est élevée et le seuil de déclenchement de l'activité épileptique est bas et par conséquent le risque de crise d'épilepsie est augmenté.

Ainsi l'objectif du protocole est d'apprendre aux patients épileptiques à modifier les SCP afin de modifier l'excitabilité corticale et à éviter l'apparition de nouvelles crises d'épilepsie. [74]

La 1^{ère} étude réalisée sur l'homme en utilisant ce protocole date de 1993. [74] Elle fut réalisée avec 25 patients (13 femmes, 12 hommes) qui participèrent à un programme d'entraînement standardisé. Les patients souffrent de différents types d'épilepsie parmi lesquels les crises partielles, la crise secondaire généralisée ou grand mal et les absences. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter une crise par semaine. Les patients souffrant de complications psychiatriques, de mauvaises conditions neurologiques ou de crises d'épilepsie nocturnes sont exclus de cette étude.

Les patients inclus suivent tous un traitement médicamenteux antiépileptique. Celui-ci sera maintenu tout au long de l'expérimentation sachant que des contrôles réguliers des concentrations plasmatiques des médicaments seront effectués rigoureusement.

Pour les patients participant à l'étude la procédure est la suivante.

Dans un premier temps, une électrode Cz est placée au niveau de l'oreille pour enregistrer ce potentiel EEG lent qu'est le SCP. Il est obtenu en filtrant l'EEG avec des filtres passe haut permettant de laisser passer les fréquences très basses. La filtration permet de réduire les oscillations et de diminuer les artéfacts pouvant altérer l'EEG liés à certains mouvements du patient tel que le clignement des yeux.

L'enregistrement de l'activité électrique est transmis aux patients sous la forme d'un retour d'information visuel qui correspond à une fusée sur un écran TV placé en face du patient. Le mouvement de la fusée est fonction de la modulation du SCP par l'apprentissage du patient. Pour cela des signaux distinctifs visuels vont apparaître sur l'écran « A » et « B » : lorsque le stimulus A apparaît sur l'écran, il s'agit pour le patient d'augmenter la négativité ce qui

induirait un mouvement vers l'avant de la fusée. Le signal B correspond à une suppression de la négativité.

Chaque patient suit au total 28 séances de neurofeedback lors de cette étude.

La période de baseline dure 8 semaines c'est une période au cours de laquelle plusieurs enregistrements de l'activité cérébrale basale du patient sont effectués et les renseignements sur le type de crise et ses caractéristiques sont recensés.

Les séances de neurofeedback ont lieu sur deux semaines à raison de deux sessions d'une heure par jour avec deux jours de pause par semaine.

Au fur et à mesure des séances, une différenciation significative du SCP a été observée.

Sept patients ont décidé d'interrompre le protocole, les résultats sont donc évalués sur 18 patients.

Parmi cette population, six patients sont dépourvus de crises d'épilepsie. Sept patients ont noté une réduction significative de la fréquence des crises d'épilepsie et cinq patients n'ont pas observés de changement dans la fréquence des crises.

Le taux de transfert qui correspond au taux d'apprentissage des patients est différent dans ces trois groupes. Il apparaît que les patients dépourvus de crises à la fin de l'étude présentent un taux de transfert 5 à 20 fois plus important que les patients qui n'observent aucun changement dans la fréquence des crises d'épilepsie.

Cette première étude a permis de mettre en évidence plusieurs éléments :

- Le premier est que l'application du neurofeedback via le protocole SCP permettrait de diminuer la fréquence des crises d'épilepsie chez certains patients atteints d'épilepsie réfractaire.
- Le deuxième élément est que les patients atteints d'épilepsie réfractaire sont en mesure de contrôler les SCP par le neurofeedback.
- Un autre élément important est que les individus ne semblent pas égaux en matière d'apprentissage. En effet, la capacité à moduler l'excitabilité neuronale sous des conditions de transfert est différente selon les patients. Ainsi, la technique est susceptible de fonctionner chez certains et de s'avérer inefficace chez d'autres.

Enfin, lors de cette étude des phases étaient dédiées à laisser le patient retourner à son domicile pour appliquer ce qu'il a appris pendant les séances d'entraînement. Le but étant d'appliquer le principe du neurofeedback dans la vie quotidienne sans l'équipement dont ils bénéficient dans les centres. C'est seulement lorsque le self-control est transféré et appliqué dans le quotidien du patient qu'il devient effectif.

De plus, il semblerait que les jeunes patients soient plus réceptifs à l'apprentissage que les patients plus âgés.

Aussi, les effets indésirables des médicaments antiépileptiques affectant les capacités d'apprentissage et les processus cognitifs jouent-ils un rôle dans l'efficacité du protocole et les résultats obtenus dans l'épilepsie ?

La diversité des types d'épilepsie est une variable à prendre en compte, la technique pouvant s'avérer plus efficace dans certains syndromes au détriment des autres.

Un élément très important qui justifie la diversité des résultats obtenus est la motivation des patients. Il est très fréquent que les patients qui ne sont pas motivés arrêtent l'expérimentation en cours de réalisation. La participation active du patient est requise pour un apprentissage

optimal du neurofeedback et en vue de l'obtention d'un effet bénéfique sur les crises d'épilepsie. [74]

III.2.5.3. Le protocole GSR

Le protocole GSR est le protocole « Galvanic Skin Response ».

Ce protocole est le plus récent et il consiste à mesurer la GSR ou conductance cutanée du patient en disposant des électrodes entre l'index et le majeur au niveau de la surface palmaire de la main gauche. Cette mesure est le reflet de l'activité sympathique périphérique à l'origine des changements périphériques automatiques.

Une augmentation de la conductance cutanée est associée à une augmentation de l'activité sympathique périphérique qui induit une réduction de l'excitabilité neuronale au niveau de l'EEG. L'objectif dans ce protocole est que le patient apprenne à augmenter la conductance cutanée par le neurofeedback. [75]

Comme pour les protocoles précédents la procédure reste la même. La conductance cutanée enregistrée est portée à la connaissance du patient sous la forme d'un retour d'information visuel sur un écran disposé en face du patient. Dans la première étude réalisée chez l'homme en 2004, une période préalable à l'étude de 3 mois était planifiée pour enregistrer la conductance cutanée basale chez les patients. Elle était suivie d'un mois de traitement par biofeedback et les trois mois suivant constituaient la phase de suivi ultérieure au biofeedback. Tous les patients inclus dans l'étude se devaient de reporter assidument le nombre de crises d'épilepsie et les caractéristiques de celles-ci.

Deux groupes furent constitués : le groupe biofeedback qui suivit les sessions de biofeedback et le groupe contrôle sans biofeedback.

Les patients suivaient au total 12 sessions à raison de 3 sessions d'entraînement par semaine. La durée de la session varie de 30 minutes à 1 heure. Le but étant de faire évoluer les animations apparues sur l'écran dans le sens désiré c'est-à-dire vers la droite en augmentant le niveau de vigilance des patients.

Dans cette étude, un entraînement par biofeedback via GSR fut associé à une diminution significative de la fréquence des crises d'épilepsie. Sur les 22 patients inclus dans l'étude, une réduction de 50% de la fréquence des crises d'épilepsie se produisit chez 6 patients et un patient réussit à ne plus expérimenter aucune crise dans les trois mois suivant le biofeedback. Pour ce qui est de la conductance cutanée, elle fut augmentée de 42,58% dans le groupe biofeedback versus 25,27% dans le groupe contrôle. [75]

Les résultats de cette première étude démontrèrent que l'application du protocole GSR dans l'épilepsie permet de réduire la fréquence des crises d'épilepsie chez les patients réfractaires. En effet, 60% des patients du groupe biofeedback purent noter une diminution de 50% des crises d'épilepsie.

Les trois protocoles utilisés dans la prise en charge de l'épilepsie sont : le protocole SMR, le protocole SCP et le protocole GSR. Ces trois protocoles sont basés sur un enregistrement au préalable d'une activité électrique cérébrale ou de la conductance cutanée basale.

Les patients par la technique du neurofeedback reçoivent une information visuelle, auditive ou tactile qui est le reflet de l'activité physiologique mesurée. L'objectif étant d'apprendre à

moduler cette activité physiologique dans le sens désiré en vue d'obtenir un effet bénéfique dans l'épilepsie. Une séance de biofeedback dure généralement entre 30 et 60 minutes tout protocole confondu.

Lors des études préliminaires ayant employés ces protocoles, il a été mis en évidence que l'apprentissage pouvait conditionner les résultats obtenus dans l'épilepsie. Les plus jeunes étant plus réceptifs à l'apprentissage que les plus âgés, ce sont eux qui offrent les meilleurs résultats. Aussi, chacun de ces protocoles implique la participation active et la motivation des patients. Il paraît indispensable pour le patient de poursuivre l'utilisation de la technique dans sa vie quotidienne afin de contrôler ses crises d'épilepsie.

Ces éléments seront explorés par la suite afin d'élucider l'importance et l'influence de ces variables sur l'efficacité du neurofeedback par SMR, protocole le plus ancien et le plus développé dans la prise en charge de l'épilepsie.

III.2.6. Les résultats du biofeedback par SMR

III.2.6.1. Étude de Finley

La découverte de STERMAN et al. incite de nombreux chercheurs à explorer la technique du biofeedback par SMR dans l'épilepsie en essayant de reproduire la procédure de Sterman.

Dans une étude réalisée en 1973, FINLEY et Coll. cherche à explorer les effets du biofeedback utilisant la production du rythme SMR chez un jeune enfant de 13 ans atteint de crises d'épilepsie sévères ne répondant pas aux traitements antiépileptiques. [76]

Le patient a un passé d'épileptique car les convulsions fébriles ont débuté à l'âge de 2 ans, puis à l'âge de 4 ans il est pris de crises dites de « petit mal ». Les chutes lors des crises d'épilepsie se multiplient à partir de l'âge de 7 ans, accompagnées d'une perte de conscience et d'un relâchement des muscles.

Ce patient est atteint d'une épilepsie réfractaire car plusieurs médicaments antiépileptiques et plusieurs dosages ont été testés sans aucun effet bénéfique sur le contrôle des crises.

La procédure et l'appareillage utilisés pour réaliser l'expérimentation est similaire à ce qui a été utilisé par Sterman et al.

Avant chaque début de séance de neurofeedback, des électrodes sont placées sur le crâne du jeune enfant selon le système international 10/20 dans le but d'enregistrer l'activité électrique basale. Un filtre et un processeur digital sont utilisés pour sélectionner le rythme SMR compris entre les fréquences de 12 et 16 Hz et augmenter son amplitude.

Au niveau du dispositif du biofeedback, le retour d'information sur l'activité physiologique est visuel. Une lumière bleue s'allume et émet un son lorsque le rythme SMR est relayé au niveau de l'appareil audiovisuel. Le patient est récompensé par un point lorsqu'il produit le rythme SMR pendant 5 secondes. Puis l'équipe introduit un jeu qui encourage le patient à accumuler un certain nombre de points en un temps donné. Si le patient réussit le challenge, il bénéficie d'une récompense immédiate.

Les séances de biofeedback chez le patient ont débuté en juillet 1973.

Cependant, par rapport à l'essai clinique de Sterman, FINLEY et al. ont décidé de comparer l'effet du biofeedback avec un faux biofeedback ou biofeedback non contingent.

Pour cela, lors des sessions 29,30 et 31 c'est le faux biofeedback qui est appliqué à l'insu du patient qui n'en a pas conscience. Le faux biofeedback se caractérise par un retour d'information visuel avec une lumière rouge qui s'allume au-dessus de la lumière bleue. Le patient apprend lors de ces 3 sessions à éteindre la lumière rouge sinon il ne reçoit pas de récompense.

A partir d'octobre 1973, le sujet reçoit le feedback de son activité épileptiforme via un retour d'information visuel avec la lumière rouge. A chaque fois qu'une pointe ou une onde lente est détectée sur l'EEG, le feedback SMR est interrompu et le patient doit éteindre la lumière rouge sinon il ne reçoit pas de récompense.

Tout au long de l'étude, le patient doit reporter rigoureusement le nombre de crises par heure, par jour et les caractéristiques comme c'était le cas lors de l'étude clinique de Sterman. De plus, des dosages sériques réguliers de ses traitements antiépileptiques seront effectués.

Les résultats observés chez ce patient seront analysés grâce à la figure 11 ci-dessous.

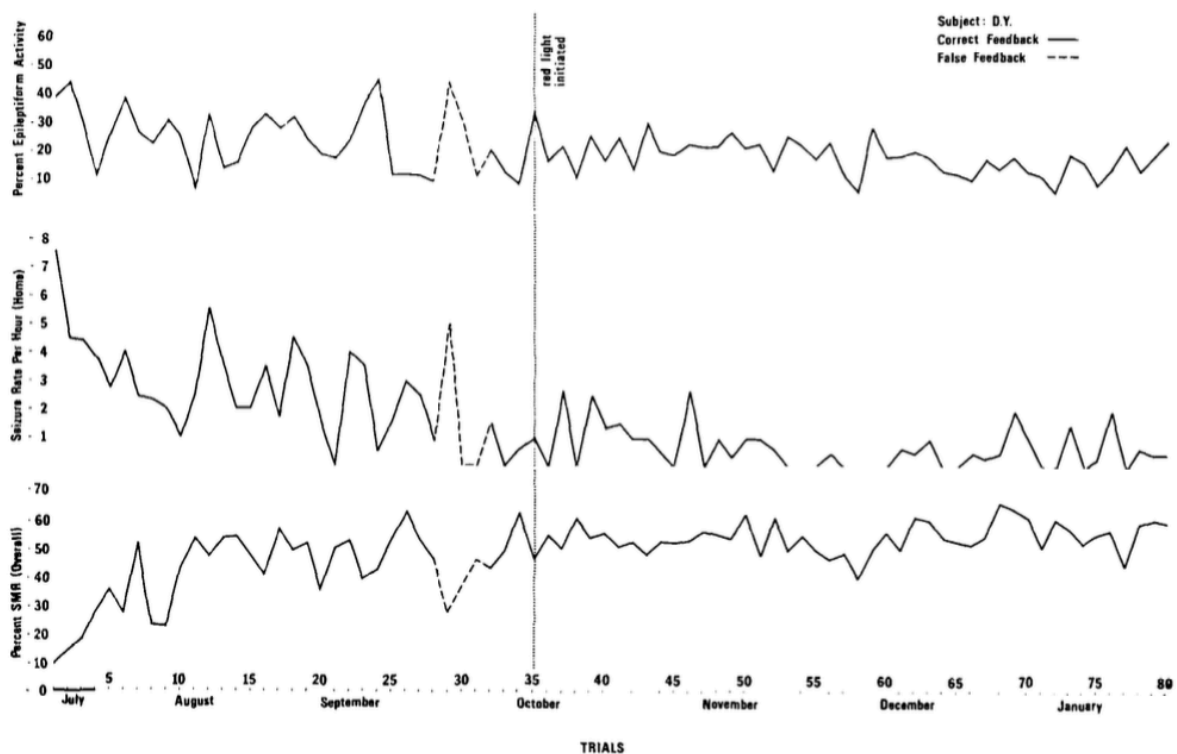


Figure 11 : Nombre de crises par heure et pourcentage d'activité épileptiforme en fonction du pourcentage de SMR. [76]

Une relation existe entre le nombre de crises par heure et la production du rythme SMR.

En effet, au fil des sessions de neurofeedback, lorsque le pourcentage de SMR augmente, le nombre des crises d'épilepsie par heure diminue.

De même une corrélation négative existe entre la production du SMR et l'activité épileptiforme puisqu'un pourcentage élevé de SMR s'accompagne d'une réduction de l'activité épileptiforme et donc une diminution du risque de crises d'épilepsie.

Lors des premiers essais de 1 à 34, les résultats sont encourageants, puis de 35 à 80 l'activité épileptiforme et le nombre de crises d'épilepsie par heure sont fortement diminués.

Lors des sessions 29, 30 et 31 (en pointillés sur la figure 11) le faux feedback a été introduit à la place du feedback initial. Une augmentation de la production du rythme SMR induit une diminution du nombre de crises d'épilepsie par heure et une diminution de l'activité épileptiforme. En revanche, lors de la session 29, une diminution du rythme SMR apparaît sûrement à cause du changement de feedback et du nouvel apprentissage que doit effectuer le patient. Cette diminution laisse entrevoir un pic du nombre de crises d'épilepsie par heure et un pic de l'activité épileptiforme.

Cette étude est la première à mettre en évidence une évolution parallèle entre le nombre de crises d'épilepsie par heure et la production du rythme SMR. [76] Elle affirme que l'effet thérapeutique obtenu dans l'épilepsie est imputable à l'amélioration de la production du rythme SMR par le biofeedback.

Ce résultat est en accord avec l'hypothèse selon laquelle le rythme SMR est impliqué dans l'inhibition de l'activité épileptogène.

D'autres cas seront rapportés témoignant de résultats positifs grâce à cette technique du neurofeedback par SMR. [77] [78]

III.2.6.2. Effet bénéfique dans le petit mal

Parmi eux, un des plus incroyables concerne une jeune fille de 14 ans souffrant de crises d'épilepsie de type « Petit mal » à l'origine de crises de colère soudaines, d'une désorientation spatiale et de difficultés scolaires. [79]

Cette patiente est sous Dépakine® 250 mg depuis plus d'un an avant le début du neurofeedback par SMR. Le médicament est efficace sur la réduction de la fréquence et des crises d'épilepsie mais n'est pas suffisant pour le contrôle de la maladie et la diminution des conséquences néfastes qu'elle implique au quotidien.

La patiente est prise de 4-5 crises d'absences par heure avant le début de l'expérimentation. Elle reçoit 33 séances de neurofeedback par SMR avec l'objectif d'améliorer la fréquence des crises d'épilepsie. Très rapidement, de bons résultats apparaissent, à la fin de la première séance de neurofeedback la patiente n'est prise que de 2-3 absences par heure puis à la fin de la deuxième séance 1 à 2 absences par heure. C'est à partir de la 4^{ème} séance que la patiente ne présentera plus aucune crise d'épilepsie et ce jusqu'à 5 ans après l'étude. Parallèlement à cette nette réduction de la fréquence des crises d'épilepsie, sur les tracés EEG une augmentation de l'amplitude du rythme SMR est notée. De plus, à partir de la 5^{ème} séance, la patiente rapporte une augmentation de ses capacités de concentration, une meilleure clarté de l'esprit et une orientation spatiale améliorée.

Au fur et à mesure des séances de neurofeedback, la patiente désormais libre de crises d'absence assiste à une amélioration de ses fonctions cognitives et apprend à gérer ses émotions en particulier ses crises de colère en adoptant une stratégie individuelle.

Le rapport de ce cas permet de rendre compte des effets positifs du neurofeedback par SMR sur les aspects psychologiques et neurophysiologiques de cette jeune patiente.

III.2.6.3. Étude de Lubar

Une étude est réalisée en 1975 sur une population de 8 patients (6 patients pratiquant le neurofeedback et 2 patients contrôles) souffrant d'épilepsies sévères (grand mal, épilepsie psychomotrice et myoclonique) et pour lesquels les médicaments antiépileptiques ne permettent pas de contrôler la maladie. Trois patients de l'étude présentent un retard mental.

Les patients devront suivre 3 sessions de neurofeedback de 40 minutes par semaine.

Comme dans les protocoles évoqués précédemment, un enregistrement de l'EEG est effectué au préalable grâce à des électrodes disposées selon la nomenclature internationale. Puis le feedback est lancé avec un système de retour d'information visuel constitué de deux rangées de petites lampes colorées. L'objectif est d'apprendre au patient à produire le rythme SMR en essayant d'allumer les lampes en émettant un son.

Les paramètres observés lors de cette étude sont le nombre de crises d'épilepsie en fonction des sessions de neurofeedback, le pourcentage de production du SMR, l'analyse de l'EEG avant l'initiation du neurofeedback et 3-4 mois après, et enfin explorer la diminution des médicaments antiépileptiques en termes de dosage et de nombre de médicaments. [80]

Les principaux renseignements sur la population étudiée sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21 : Population de l'étude et paramètres recensés avant le début de l'expérimentation. [80]

	Sexe	Age	Diagnostic	Médicaments au début de l'étude	Nombre de crises d'épilepsie
E1	Femme	19	Épilepsie du lobe temporal : crises généralisées	Dilantin 300 mg	15 à 20 crises par mois
E2	Homme	16	Grand mal, petit mal et crises psychomotrices	Dilantin 360 mg Zarontin 1000 mg	8 à 9 par semaine
E3	Femme	19	Epilepsie psychomotrice Retard mental	Dilantin 200 mg Mébérol 5,5 grains Tegretol 500 mg Ritaline 50 mg	6 à 21 par semaine
E4	Femme	14	Décharges épileptiques originaires des lobes temporaux et frontaux	Phénobarbital 1,5 grain	65 à 85 par semaine
E5	Homme	12	Grand mal et retard mental	Dilantin 400 mg Escocarb 1 grain Mysoline 875 mg Tégrétol 400 mg	1 à 6 par semaine
E6	Homme	16	Epilepsie du lobe temporal Retard mental crises motrices toniques et myocloniques	Dilantin 400 mg Mysoline 1000 mg	11 à 21 par semaine

Les patients inclus dans l'étude ne présentent pas le même type d'épilepsie et ne prennent pas les mêmes médicaments antiépileptiques. Les patients E3, E5 et E6 présentent un retard mental. Parmi ces patients, certains patients présentent une fréquence d'apparition des crises très élevée. (Tableau 21)

Les résultats en termes de nombre de crises d'épilepsie et l'évolution des traitements antiépileptiques pour les différents patients sont décrits dans le tableau 22.

Tableau 22 : Evolution des traitements antiépileptiques et nombre de crises d'épilepsie en post-neurofeedback. [80]

	Médicaments pris à la fin de l'étude	Nombre de crises d'épilepsie après l'entraînement
E1	Plus aucun médicament	9 à 13 par mois
E2	Dilantin 200 mg Zarontin 800 mg	6 par mois
E3	Aucun changement	1 à 8 par semaine
E4	Aucun changement	12 à 14 par semaine
E5	Aucun changement	Aucun changement
E6	Dilantin 400 mg Mysoline 750 mg	9 à 12 par semaine

Chez tous les patients excepté le patient 5, une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie est observée au terme de l'expérimentation du biofeedback.

Le patient 1 a décidé de son plein gré de stopper la prise de médicaments antiépileptiques et il ne les a pas repris à la fin du neurofeedback car il estimait ne plus en avoir besoin. La patiente déclare au terme de l'étude être capable de contrôler ses crises d'épilepsie.

Le patient 2 obtient de très bons résultats pour la fréquence des crises d'épilepsie : il en faisait 8 à 9 par semaine avant l'étude et après le neurofeedback il n'en fait en moyenne que 6 par mois. De plus, les médicaments antiépileptiques pris par le patient n'ont pas été changés en revanche une diminution des dosages des deux spécialités a été réalisée ce qui est positif pour le patient.

Le patient 5 est le patient pour lequel les résultats ne sont pas satisfaisants puisque aucune amélioration de la fréquence des crises n'est observée.

Enfin, pour le patient 6, hormis la diminution de la fréquence des crises d'épilepsie le dosage du Mysoline est passé de 1000 mg à 750 mg ce qui est encourageant pour le patient.

Ce qui différencie les patients dans cette étude sont les courbes témoignant de la production du rythme SMR au fil des séances de neurofeedback.

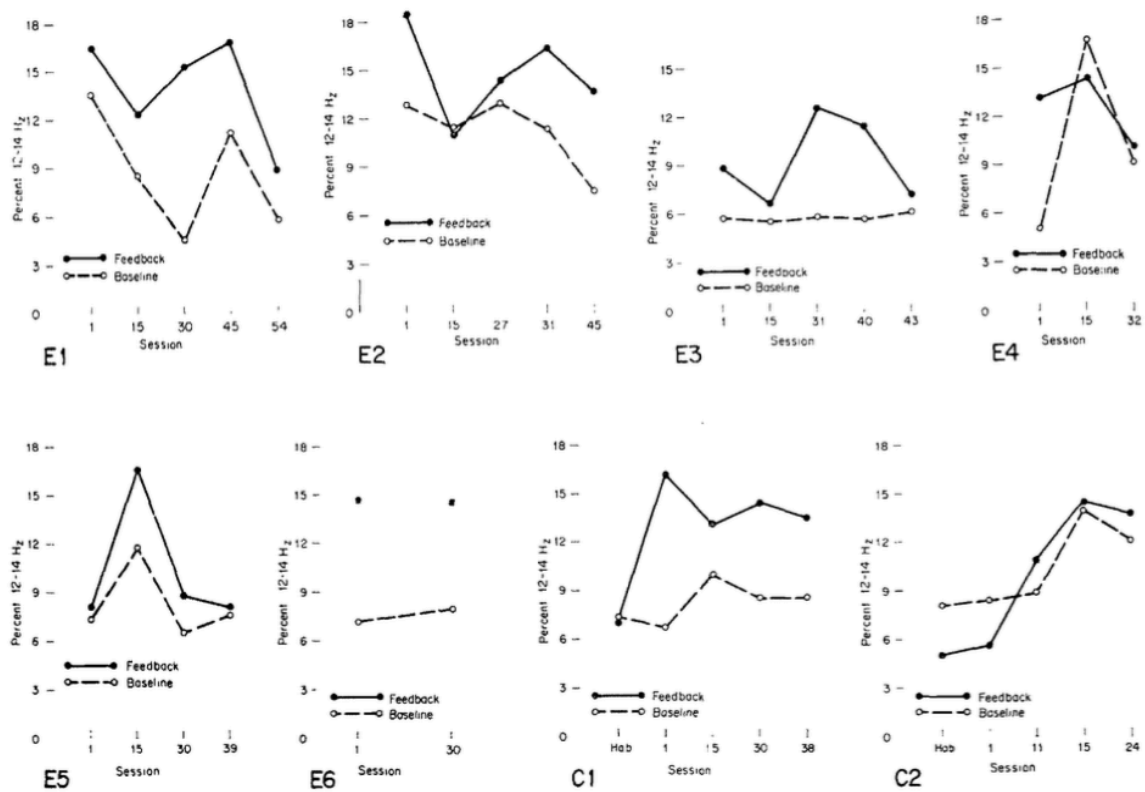


Figure 12 : Variabilité du rythme 12-14Hz chez différents patients. [80]

Pour le patient E1, la production du rythme SMR est plus importante pendant les sessions de feedback par rapport à l'état basal. Cependant, le tracé du pourcentage de SMR est irrégulier. En effet, l'activité est plus importante lors de la 1^{ère} session versus la 15^{ème} session. Un pic de production du rythme SMR est observé à la 45^{ème} session puis ce pourcentage diminue lors de la 54^{ème} session. (Figure 12)

Une analyse spectrale de Fourier est réalisée chez chaque patient pour déterminer les fréquences d'ondes mobilisées au cours de chaque session.

Pour le patient 1, il a été constaté que l'activité du rythme SMR est prédominante lors de certaines séances. Malgré tout, la fréquence d'onde mobilisée au cours des séances 1, 15 et 30 correspond à 2,5-7,5Hz. Cette fréquence d'ondes ne correspond en aucun cas à celle du rythme SMR. Enfin un tracé EEG en post-feedback témoigne d'une faible activité alpha et une activité plus importante du rythme SMR.

Pour le patient E2, l'augmentation du pourcentage de rythme SMR n'est pas significative malgré la diminution des dosages des traitements antiépileptiques.

Le patient E3 présente une augmentation générale du pourcentage de rythme SMR avec une ligne de base constante. Le pic de pourcentage de SMR est obtenu à la 31^{ème} séance.

Une analyse de L'EEG a mis en évidence que les deux hémisphères cérébraux ne produisaient pas le rythme SMR de la même façon. Pour ce patient, il semblerait que l'hémisphère gauche présente une activité plus élevée que l'hémisphère droit.

Sur l'EEG, il est observé une diminution des ondes lentes et de l'activité épileptogène après les séances de neurofeedback.

Le tracé de la figure 12 pour le patient E4 permet de constater que lors de la séance 15, le pourcentage obtenu est l'inverse de ce qu'il était pour les trois patients précédents.

Le neurofeedback pratiqué dans cette étude a échoué pour le patient E5. En effet, sur la figure 12, aucune augmentation du pourcentage de l'activité 12-14Hz n'est obtenue excepté lors de la 15^{ème} session.

Pour le dernier patient E6, le pourcentage de l'activité 12-14Hz n'a pas évolué si ce n'est qu'il est plus important que la ligne de base. En revanche, il a été observé sur les tracés EEG en pré et post-feedback, une diminution des ondes lentes et de l'activité épileptogène au cours des séances de neurofeedback.

Chez le patient contrôle C1, une augmentation du rythme SMR apparaît au fur et à mesure des séances de neurofeedback. L'analyse de Fourier met en évidence une diminution de l'activité des ondes à basse fréquence et une amélioration de l'activité 9-11Hz. A la 30^{ème} session, l'activité des fréquences 12-14Hz correspondant au rythme SMR est à son maximum. Le tracé EEG obtenu lors du post-feedback laisse entrevoir la prédominance de l'activité 8-11Hz (rythme alpha).

Enfin pour le patient C2, on observe une augmentation croissante du pourcentage de SMR en fonction du temps.

Les résultats obtenus lors de cette étude sont encourageants puisque chez 5 patients sur 6 la fréquence des crises d'épilepsie a significativement diminué. [80]

La technique du neurofeedback serait intéressante dans le contrôle des crises d'épilepsie et permettrait d'envisager la diminution du nombre de traitements antiépileptiques pris par le patient ou la diminution du dosage.

L'échec du patient E5 est justifié par son jeune âge, sa claustrophobie et son manque de concentration lors des séances de neurofeedback.

Chez certains patients, des pics de production du rythme SMR ont été observés lors de certaines séances de neurofeedback. Cependant, l'augmentation du pourcentage d'activité 12-14 Hz est plutôt irrégulier chez les patients inclus dans l'étude ainsi dans certains cas, le rythme SMR n'était pas impliqué dans la réduction des crises d'épilepsie.

Ainsi, cette étude soulève la question quant à l'attribution au rythme SMR (12-14Hz) de l'effet bénéfique observé dans l'épilepsie.

III.2.6.3.1. Le rythme μ et le rythme SMR

Depuis la découverte d'un rythme particulier associé à une inhibition du mouvement chez le chat par Sterman, un rythme similaire fut observé chez l'homme.

Le rythme SMR est un rythme compris entre 12 et 16 cycles/seconde enregistré par des électrodes disposées au niveau de l'aire rolandique.

Les séances de neurofeedback témoignent d'une augmentation de la production de ce rythme. Malgré tout, le rythme SMR étant de faible amplitude, un filtre et un processeur sont indispensables pour pouvoir le quantifier et observer son évolution au cours des différentes séances de neurofeedback. Cependant, dans certaines études, la production du rythme SMR n'est pas régulière et parfois une diminution des crises d'épilepsie est observée sans nécessairement une augmentation du rythme SMR. [80] Le doute subsiste alors quant à l'identification du rythme identique à celui observé chez le chat.

En effet, une étude a été réalisée dans les années 1970 sur cinq patients volontaires en bonne santé et sans antécédents ou maladie neurologique. Des enregistrements EEG ont été effectués et ont mis en évidence la présence d'un rythme prédominant au niveau du cortex sensorimoteur. Ce rythme est atténué par le mouvement volontaire ou la stimulation du cortex. Il s'avère que les caractéristiques fonctionnelles et topographiques de ce rythme sont très ressemblantes à celles du rythme SMR chez le chat : il s'agit du rythme μ . [81]

Chez 3 sujets sur 5, le rythme μ est prédominant avec une fréquence comprise entre 9 et 11 cycles/seconde ce qui ne correspond en aucun cas à la bande de fréquence du rythme SMR tel qu'il a été défini par STERMAN et al. [73]

Chez les sujets de l'étude 50 séances de neurofeedback de 20 minutes chacune ont été proposées en fonction du rythme prédominant relevé sur l'EEG.

Chez les sujets présentant une prédominance du rythme μ et ayant pratiqué des séances de neurofeedback, il a été observé une nette amélioration de la production de ce rythme. Tandis que chez les patients ayant un rythme SMR dominant sur l'EEG, au terme des séances de neurofeedback aucune augmentation significative de la production de ce rythme n'a été notée.

Cette étude démontre que l'entraînement par neurofeedback ne permet pas d'améliorer la formation d'un rythme en particulier. Le rythme μ , par sa bande de fréquence se distingue du rythme SMR et pourtant il est aussi enregistré au niveau du cortex sensorimoteur chez l'homme en absence de mouvement. Les résultats de l'étude ont montré que les séances de feedback permettent systématiquement d'augmenter ce rythme tandis que le rythme SMR ne l'est pas.

Il est difficile de remettre en question les principes fondateurs de la théorie du neurofeedback établis par Sterman, pour autant la question du rythme mobilisé et impliqué dans les résultats positifs obtenus par le neurofeedback demeure.

III.2.6.4. Les limites des études sur le neurofeedback

Depuis la découverte de Sterman sur la présence du rythme SMR favorisant la diminution de la fréquence des crises d'épilepsie, les recherches sur le neurofeedback se sont développées.

Dans la majorité des études les résultats sont très encourageants malgré tout certaines limites existent à la reconnaissance de cette technique dans la prise en charge de l'épilepsie.

Les échantillons de patients épileptiques inclus dans les études sont faibles, généralement les études incluent une dizaine de patients.

Les chercheurs qui ont souhaité continuer dans la recherche de Sterman ont essayé de reproduire le protocole utilisé chez les chats mais certains ont échoué comme Kaplan en 1975 qui a observé de mauvais résultats du neurofeedback dans l'épilepsie. [82]

La question sur le lien entre le rythme SMR et la réduction des crises d'épilepsie persiste étant donné que le rythme μ présente plus de similarités avec le rythme observé chez le chat que le rythme SMR.

De plus, l'observation d'une production aléatoire et irrégulière du rythme SMR chez certains patients tend à souligner que l'effet bénéfique du neurofeedback dans l'épilepsie n'est pas exclusivement d'ordre physiologique.

En effet, chez certains patients atteints d'épilepsie réfractaire une diminution des crises d'épilepsie a été observée sans nécessairement d'amélioration du rythme SMR. Cependant,

dans de nombreuses études le sentiment de contrôle et de relaxation chez les patients est évoqué laissant entrevoir un éventuel rôle des facteurs psychologiques dans la technique du neurofeedback.

Enfin, les échecs parfois rencontrés avec l'utilisation de la technique du neurofeedback par SMR peuvent être liés aux déficits cognitifs induits par les médicaments antiépileptiques qui entravent ainsi l'apprentissage des stratégies de contrôle des crises chez les patients.

III.2.6.5. Candidats potentiels au neurofeedback

Malgré une divergence d'opinions sur le rôle du rythme SMR dans la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie, toutes les études menées chez l'homme tendent à relever une amélioration du bien-être des patients avec un sentiment de contrôle sur la maladie renforcé.

Lubar en 1995 a mis en évidence une inégalité de l'apprentissage entre les patients épileptiques réfractaires. La technique du neurofeedback par SMR requiert la participation active du patient qui doit intégrer un apprentissage dans le but de moduler son activité physiologique cérébrale.

Il existerait des facteurs prédictifs psychologiques à la réussite du neurofeedback chez les patients épileptiques. [83]

La conscience du contrôle que le patient a sur sa maladie, la motivation, les stratégies mentales adoptées par le patient, la différence de sensibilité à la récompense, les différences de comportement sont des exemples de facteurs prédictifs psychologiques qui influent sur le résultat final de la technique du neurofeedback sur l'épilepsie.

Ces facteurs prédictifs psychologiques sont propres au patient et tendent à mettre en place des procédures personnalisées du neurofeedback qui puissent être en accord avec l'individu.

III.2.7. La dimension psychologique du biofeedback dans l'épilepsie

III.2.7.1. Effets des antiépileptiques sur les fonctions cognitives

Une étude a été menée sur une population de patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire afin de déterminer l'influence de trois médicaments antiépileptiques sur les fonctions cognitives : le topiramate, le zonisamide et le lévétiracétam. [84]

Les patients inclus dans cette étude doivent savoir lire et écrire, être compétent en anglais et être cognitivement capable de comprendre les instructions prodiguées lors de l'étude.

Les patients ayant subi une intervention chirurgicale, présentant des lésions cérébrales ou tumeurs (>2 cm) ont été exclus de l'étude.

62 patients constituent le groupe de patients sous lévétiracétam, 51 patients prennent du zonisamide et 32 sont sous topiramate.

Le groupe de patients sous lévétiracétam constitue le groupe pour comparer avec les deux autres groupes de patients.

La technique utilisée dans l'étude pour déterminer l'effet de ces antiépileptiques sur les fonctions cognitives est l'IRM. L'objectif de cet examen est d'identifier les régions qui montrent un changement significatif du signal lors de la prise de ces différents antiépileptiques.

En complément de l'IRM, les patients sont amenés à réaliser des tests psychométriques pour mesurer la mémoire sur le court terme, l'expression du langage et l'aisance verbale.

Les résultats obtenus par l'IRM sont que les trois médicaments antiépileptiques activent les zones de langage frontales y compris le gyrus frontal inférieur (IFG), le gyrus frontal moyen (MFG), les zones motrices bilatérales et la région pariétale gauche. Puis ils désactivent les aires du DMN avec le précunéus bilatéral, le cingulaire postérieur, le gyrus angulaire et les cortex temporaux préfrontaux et latéraux moyens.

Un IRM supplémentaire est effectué pour comparer les trois groupes entre eux :

- Ainsi, dans le groupe des patients sous topiramate il s'avère qu'une diminution de l'activation du MFG gauche et de la région pariétale dorsale gauche est observée par rapport au groupe lévétiracétam.

- Les patients qui prennent le zonisamide présentent une diminution de l'activation de MFG et IFG de façon bilatérale et de la région pariétale dorsale gauche en comparaison au groupe lévétiracétam.

- Pour les patients sous zonisamide et topiramate, il est observé une réduction de l'activation du lobe frontal et des lobes pariétaux avec un effet de désactivation très important propre au topiramate.

L'aisance verbale est liée à l'activation des aires frontales, de l'IFG et MFG, le cingulaire antérieur, et les cortex précentraux.

Les cortex frontaux et pariétaux dorsolatéraux activés par l'aisance verbale sont également impliqués dans les réseaux fonctionnels de la mémoire et de l'attention.

Une diminution de l'activation de ces régions pertinentes, siège des fonctions de langage et d'attention soutenue suggère la suppression par le topiramate et le zonisamide de plusieurs fonctions cognitives de haut niveau.

Les différences d'activation et de désactivations observées au niveau de l'IRM se retrouvent dans les résultats des tests psychométriques. Les patients sous lévétiracétam ayant les meilleurs résultats en termes de cognition et les patients sous topiramate ayant les moins bons résultats.

Cette étude met en évidence l'effet des médicaments antiépileptiques sur les fonctions cognitives des patients.

Le topiramate et le zonisamide sont responsables d'un dysfonctionnement des réseaux cognitifs frontaux et pariétaux associés à une détérioration de la performance cognitive des patients.

La majorité des patients sont polymédiqués c'est-à-dire qu'ils prennent plusieurs médicaments antiépileptiques en particulier lorsque l'épilepsie est réfractaire.

Il a été démontré que chaque antiépileptique supplémentaire mène à un nouveau déficit cognitif. Ainsi, plus le patient prend de médicaments antiépileptiques, plus il est à risque d'avoir un important déficit cognitif.

Tous les médicaments antiépileptiques ne présentent pas les mêmes effets sur les fonctions cognitives : la lamotrigine apparaît comme étant le médicament antiépileptique le moins néfaste pour les fonctions cognitives des patients, suivie du lacosamide et du lévétiracétam.

En revanche, le zonisamide, la phénytoïne et le topiramate sont les médicaments antiépileptiques de dernier choix au vu de leurs effets négatifs sur les fonctions cognitives.

[84]

III.2.7.2. Le biofeedback et l'amélioration des fonctions cognitives

Les médicaments antiépileptiques en exerçant un contrôle des crises d'épilepsie peuvent présenter des effets positifs sur les fonctions cognitives, le comportement, l'humeur du patient et peuvent améliorer les comorbidités psychiatriques chez les patients qui répondent bien aux traitements.

Cependant, ces médicaments présentent des effets indésirables neuropsychologiques variables très fréquents et moins bien tolérés par les patients. La vigilance, la mémoire, le langage, l'humeur et les comportements sont les domaines cognitifs les plus affectés par les médicaments antiépileptiques. La survenue de ces effets indésirables est très largement dépendante du choix des molécules antiépileptiques et des susceptibilités individuelles.

Ces effets indésirables neuropsychologiques sont réversibles à l'arrêt de la prise du ou des médicaments ainsi que lors d'une diminution de dose.

Ils ont un effet négatif sur la vie quotidienne et la qualité de vie des patients. [85]

Le neurofeedback basé sur une technique d'apprentissage présente des résultats inégaux en fonction des patients. En effet, certains patients polymédiqués présentent des déficits cognitifs majeurs qui ne leur permettent pas d'être éligible au neurofeedback.

Cependant, le neurofeedback peut être utilisé chez ces patients car cette technique s'aligne dans une stratégie d'amélioration des fonctions cognitives par la diminution du nombre d'antiépileptiques ou la réduction de dose chez les patients.

Les effets indésirables neuropsychologiques étant réversibles, le fait que le neurofeedback tend à générer un contrôle des crises suffisant pour réduire les médicaments antiépileptiques, il permet aux patients de diminuer leurs déficits cognitifs.

III.2.7.3. Locus de contrôle et la dépression

La genèse de la dépression dans l'épilepsie est multifactorielle. Les facteurs psychosociaux sont impliqués dans la dépression.

Le manque de contrôle de la maladie représente un facteur de risque au développement d'une dépression.

Une notion très importante à prendre en compte est le locus de contrôle. Il existe deux types de locus de contrôle : le LOC externe par lequel le patient lie sa maladie à des événements de vie ou à la chance, et le LOC interne qui signifie que le patient s'estime être en mesure de contrôler sa maladie, il s'attribue sa maladie.

Le neurofeedback constitue une thérapie qui médie les expériences de succès et de contrôle. Peut-il permettre de modifier le LOC et ainsi diminuer le risque de comorbidités psychiatriques chez les patients épileptiques ?

Pour démontrer l'effet du neurofeedback, 20 patients atteints d'épilepsie réfractaire ont été examinés. Deux méthodes de biofeedback sont proposées aux patients : le biofeedback par respiration (n=10) et le feedback par les potentiels lents corticaux (n=10).

Les patients des deux groupes suivront 35 sessions de biofeedback pendant 3 mois.

Le BDI (Beck Depression Inventory) qui permet d'évaluer le niveau de dépression et le FKK, une échelle de mesure du contrôle interne versus le contrôle externe seront à remplir par les patients avant le début du biofeedback et 6 mois après. [86]

Les scores obtenus pour ces questionnaires avant le début de l'expérimentation indiquent une forte corrélation entre la dépression et le contrôle.

Les scores les plus élevés de dépression sont associés à un locus de contrôle externe. C'est-à-dire que lorsque le patient associe la survenue de la maladie à un événement externe à lui qu'il ne maîtrise pas, il est plus à risque de développer une dépression et d'en souffrir.

Concernant, les résultats obtenus après le biofeedback, les scores de dépression sont passés de 10.50 points avant le biofeedback à 7.65 points 6 mois après le biofeedback.

Le biofeedback a eu un effet positif sur la diminution des scores de la dépression dans la population de patients épileptiques étudiée.

Mais ce qui est encore plus intéressant c'est l'impact du biofeedback sur les scores du FKK.

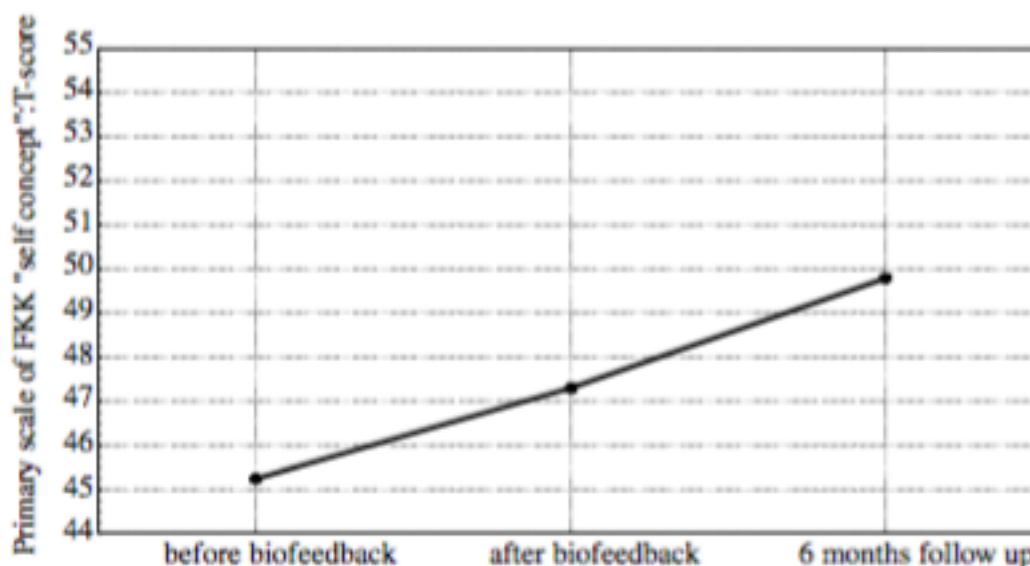


Figure 13 : Effet du biofeedback sur le 1^{er} volet du FKK concernant l'estime de soi. [86]

Sur la figure 13, une augmentation de l'estime de soi se fait progressivement grâce à la thérapie du biofeedback.

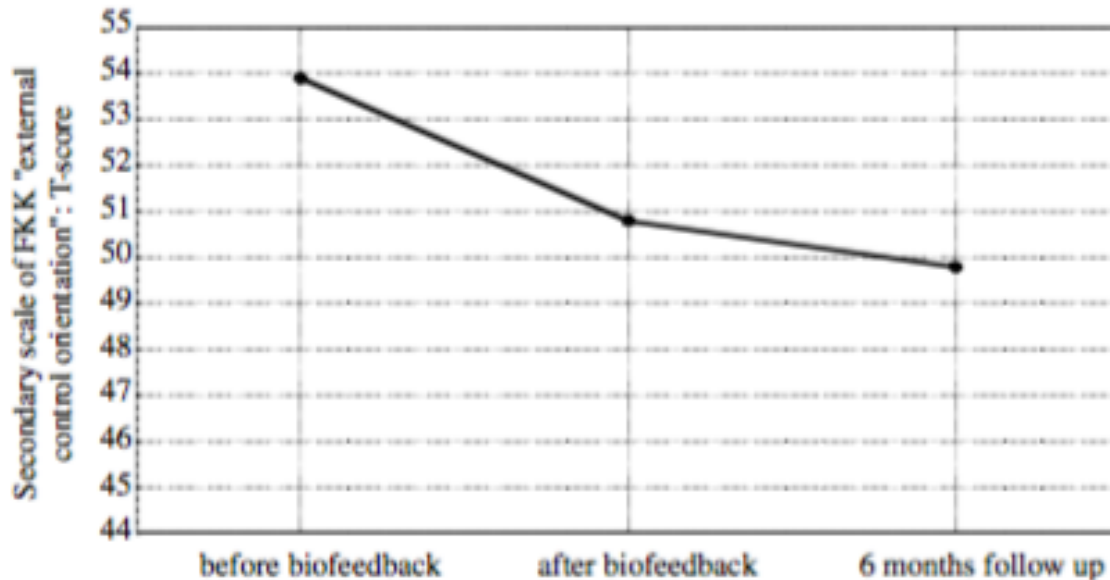


Figure 14 : Évolution du locus de contrôle externe avant, après et 6 mois après le biofeedback. [86]

Par le biofeedback, une diminution significative du locus de contrôle externe est observée chez les 20 patients. (Figure 14)

Le biofeedback chez ce groupe de patients est à l'origine d'une amélioration de l'estime de soi et une diminution du locus de contrôle externe.

Pendant les séances de biofeedback, il se produit une restructuration générale des connaissances sur la maladie grâce au succès expérimenté.

Le biofeedback permet non seulement de réduire les crises d'épilepsie mais en plus il apparaît comme étant une méthode psychothérapeutique qui responsabilise le patient vis-à-vis de la maladie et démontre que la perception du contrôle est essentielle en tant que facteur stabilisateur de la dépression.

Le biofeedback exerce une action bénéfique sur le locus de contrôle qui s'avère essentielle à la diminution du risque de comorbidités psychiatriques.

Des effets similaires ont été observés sur l'effet positif du biofeedback dans la diminution de l'anxiété.

III.2.7.4. Le biofeedback, une technique de thérapie comportementale et cognitive

La thérapie comportementale et cognitive est une thérapie validée scientifiquement qui consiste à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité.

Elle se constitue de diverses approches qui sont : une approche comportementale, une approche cognitive et les interventions basées sur le lien esprit-corps.

Elle est fondée sur les théories de l'apprentissage selon les techniques et les théories cognitives avec le modèle de traitement de l'information.

Dans l'épilepsie, la thérapie comportementale cognitive vise à aider les patients épileptiques à augmenter leur capacité à faire face à la maladie afin de contrôler les crises et d'améliorer le bien-être psychologique.

Le biofeedback s'inscrit par son principe dans les approches comportementale et cognitive. L'approche cognitive comportementale permet un examen des pensées et des émotions liées à un événement spécifique et d'identifier les comportements inadaptés pour les modifier dans le but d'améliorer le bien-être émotionnel.

En effet, la technique du biofeedback s'aligne dans une volonté pour le patient d'identifier les stratégies lui permettant de contrôler avec succès ses crises d'épilepsie et recouvrer un bien-être psychologique bien souvent fortement altéré par la maladie.

La majorité des protocoles s'inscrivant dans une approche comportementale et cognitive mettent en avant la perception de contrôle du sujet avec pour objectif d'augmenter le locus de contrôle interne par des techniques motivationnelles.

Dans le biofeedback, il est indispensable que le patient fasse preuve d'une participation active et d'une motivation sans précédent pour obtenir des résultats encourageants en termes de contrôle des crises et d'amélioration de son bien-être.

De par la présence d'une prévalence élevée de comorbidités psychiatriques chez les patients souffrant d'épilepsie, la thérapie comportementale cognitive a un intérêt dans l'épilepsie.

Ce sont d'abord les résultats sur le contrôle des crises qui ont marqué le biofeedback mais les changements de personnalité et une amélioration du bien-être ont été ressentis par les patients ayant pratiqué cette technique.

Le biofeedback apparaît dans ses débuts comme une technique qui permet au patient épileptique de diminuer la fréquence de ses crises d'épilepsie mais ça ne se limite pas à ce résultat.

Le biofeedback apprend au patient à mettre en œuvre ses propres stratégies pour exercer son contrôle sur les crises d'épilepsie par un système de retour d'information qui évolue au fur et à mesure des séances.

De plus, le biofeedback améliore la perception de contrôle du sujet en favorisant l'internalisation du locus de contrôle.

Cette technique s'inscrit largement dans les approches comportementales et cognitives qui sont utiles et efficaces dans la prise en charge de l'épilepsie.

III.2.7.5. Le conditionnement opérant

Le biofeedback est fondé sur le conditionnement opérant.

Ce type de conditionnement a été décrit dans les années 1930 par Skinner.

C'est un apprentissage dit « par essais et erreurs » dans lequel l'organisme agit sur les résultats de son action qui le conduisent à modifier son comportement.

Dans les protocoles de neurofeedback, les premières séances correspondent à un apprentissage du retour d'information sur l'activité cérébrale, l'apprentissage des stimulus et de la récompense générée par une évolution dans le sens désiré du signal externe.

Le patient prend connaissance dans un premier temps de l'activité cérébrale par un retour d'information sous la forme d'un signal affiché sur un système informatique. Dans un second temps, des stimulus différents indiquent au patient le sens adéquat du signal externe pour obtenir les résultats attendus.

Puis lors des séances ultérieures, le patient qui a appris devient capable d'adapter le comportement approprié à un contrôle de ses crises d'épilepsie. [87]

III.2.7.6. Le renforcement positif

Dans le conditionnement opérant contrairement au conditionnement pavlovien, un façonnement progressif des résultats a lieu avec un renforcement positif des comportements.

Le renforcement positif approuve et valorise l'activité du patient.

Dans les protocoles de neurofeedback, ce facteur principal du conditionnement opérant est utilisé systématiquement.

Il s'effectue généralement par l'attribution de points ou la connaissance de résultats positifs sur la fréquence des crises d'épilepsie au fil des séances.

Une étude a mis en évidence que le processus d'apprentissage par le conditionnement opérant est lié à la connaissance des résultats sous la forme d'un retour d'information qui permet de définir le niveau de succès à atteindre par le patient.

Les séances de biofeedback informent le patient sur ses résultats lui indiquant qu'il exerce un contrôle d'abord sur le signal de retour d'information externe puis et c'est important une action sur les connaissances psychophysiologiques internes et les comportements.

Le biofeedback est la technique qui utilise largement le renforcement positif dans le but de favoriser l'intégration des capacités d'autorégulation chez les patients épileptiques.

Une étude a été réalisée sur une population de 9 enfants sains ne présentant aucune pathologie médicale ou psychiatrique. Ces enfants ont expérimenté cinq séances de neurofeedback par le protocole SCP. L'objectif de l'étude était de démontrer que le renforcement positif et la recherche de stratégies constituent des facteurs clés pour la réussite de la self-régulation.

Des enregistrements de l'EEG et le remplissage d'un questionnaire sur les différentes stratégies utilisées par les enfants ont été réalisés. Les conditions du feedback ont été changées pour ces patients lors de la 2^{ème} séance, et il a été constaté que le changement du feedback a perturbé les capacités des enfants à contrôler mais celles-ci ont été retrouvées en 3 séances supplémentaires. Les enfants ont été capables de décrire les stratégies qu'ils ont employé et aucune altération des stratégies cognitives et comportementales n'a été observée.

Cette étude a confirmé le fait que la connaissance des résultats par le feedback, associée au renforcement positif et à la recherche d'une stratégie fructueuse contribuent au processus d'apprentissage.

C'est le renforcement positif qui représente ces émotions significatives que l'on retrouve dans la construction d'un réseau cognitif complexe lors du biofeedback.

De plus, lors du changement des conditions de feedback au cours desquelles le signal ne correspond plus à la représentation que s'en faisait les enfants, les enfants ont dû développer de nouvelles stratégies. Il a été observé que les enfants étaient plus aptes à réévaluer rapidement la relation entre le signal et la fonction physiologique ainsi que dans la recherche de stratégies de self-régulation. [87]

La littérature indique qu'un renforcement incohérent ou négatif génère de la frustration, de l'anxiété et entraîne une dévalorisation de soi. Ces émotions et états d'esprit seront particulièrement importants chez les patients épileptiques dont les crises ont une sensibilité accrue au stress.

Une faible estime de soi va engendrer une appréciation faussée de sa performance par le patient épileptique lors des séances successives de biofeedback.

Le retour d'information alors négatif va contribuer davantage au sentiment négatif sur soi et le renforcer. Ainsi, l'un des objectifs du biofeedback est de rompre ce cercle vicieux.

Le biofeedback permet à l'individu de modifier ses comportements et pensées pour évoluer vers une meilleure acceptation de soi et une diminution de la tendance à se dévaluer.

III.2.7.7. Les stratégies de coping

Le choix de la stratégie coping est déterminé par les caractéristiques personnelles, l'environnement social et la nature de l'événement stressant.

L'efficacité de la stratégie dépend de sa pertinence par rapport à l'événement stressant.

Une étude a décidé d'analyser les stratégies de coping adoptées par les patients épileptiques et de mettre en évidence un lien avec la perception de la sévérité des crises pour ces patients. Un groupe de 70 patients atteints d'épilepsie réfractaire a été constitué pour répondre à quatre questionnaires portant sur les stratégies de coping adoptées, les sentiments du patient et la sévérité de leurs crises. [88]

Il a été constaté que les patients épileptiques ont une perception élevée de la sévérité de leurs crises. Par conséquent, ils ont tendance à adopter moins de stratégies actives par rapport à la population générale.

En effet, une corrélation négative a été mise en évidence dans cette étude entre l'approche active et la perception de la sévérité des crises.

Des différences ont été remarquées dans les stratégies de coping adoptées entre les hommes et les femmes. Les hommes adoptent plutôt des réactions palliatives qui consistent à se divertir pour se changer les idées, ou alors ils évitent le problème en attendant de voir ce qu'il se passe enfin ils recherchent activement un support social afin de partager le problème avec les autres dans le but de chercher du réconfort et l'empathie.

En ce qui concerne les femmes, elles utilisent moins de stratégies actives par rapport à la population générale.

III.2.7.8. Qualité de vie et épilepsie

La qualité de vie : « c'est la perception qu'à un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit. Ceci en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement. » selon la définition proposée par l'OMS en 1993. [89]

Dans l'épilepsie, la qualité de vie des patients est fortement altérée.

La stigmatisation associée à la maladie, le manque de connaissances des individus sur la maladie, les crises d'épilepsie récurrentes, la sévérité des crises, la hausse de l'insécurité, les difficultés pour trouver un emploi, les difficultés scolaires, la dépendance des sujets âgés et le retentissement psychologique et physique de la maladie sont des éléments à prendre en compte pour comprendre cette altération considérable de la qualité de vie.

Les patients épileptiques sont confrontés à l'isolement social et à une baisse de l'estime de soi.

Plusieurs études ont démontré cette forte relation entre la maladie et les conséquences psychologiques. Dans une étude, une exploration de la prévalence de ces comorbidités psychiatriques et la nature de celles-ci en utilisant le DSM-IV a été réalisée sur une population de patients atteints d'épilepsie myoclonique juvénile et d'épilepsie du lobe temporal. [90]

Dans les deux groupes, il a été constaté la présence chez les patients de comorbidités psychiatriques de type anxiété et troubles de l'humeur majoritairement.

Sur 30 patients atteints d'épilepsie myoclonique juvénile, 37% des patients présentaient des comorbidités psychiatriques. Dans le groupe de patients atteints d'épilepsie du lobe temporal, ce taux s'élevait à 57%.

Il existe une prévalence des comorbidités psychiatriques plus élevée chez les patients épileptiques par rapport à la population générale.

La crise d'épilepsie est le symptôme majeur caractéristique de la maladie et le premier indicateur de résultats dans les thérapies expérimentées par le patient qu'elles soient conventionnelles ou alternatives.

Cependant, ce sont les comorbidités psychiatriques associées à la maladie qui nuisent à la qualité de vie de ces patients.

Dans cette même étude, le questionnaire QOLIE-89 sur la qualité de vie a été soumis aux patients épileptiques.

Il a été mis en évidence qu'il existe une forte corrélation négative entre les comorbidités psychiatriques et la qualité de vie. [90]

Le biofeedback est une technique qui emploie la motivation et le self-management.

Une étude a été réalisée sur une population de 56 patients épileptiques pour déterminer l'impact de la motivation sur la qualité de vie. La population a été divisée en deux groupes, l'un soumis à des techniques de motivation l'autre constitue le groupe contrôle. [91]

Le groupe étudié a suivi 5 séances où étaient utilisées les techniques de motivation.

Avant le début de l'étude et deux mois après, le questionnaire QOLIE-89 a été soumis aux deux groupes. Il a été constaté une amélioration significative de la qualité de vie dans le groupe de patients ayant suivi des séances de motivation. Le score obtenu au QOLIE-89 était de 38,94+/-8,55 avant le début de l'étude et il est de 70,90+/-7,99 deux mois après l'étude.

De plus, de très bons scores ont été obtenus concernant les items : énergie/fatigue, effets des médicaments, inquiétude par rapport aux crises, fonctionnement social et bien-être émotionnel.

Ainsi, les techniques de motivation employées dans le biofeedback permettent d'améliorer considérablement la qualité des patients.

Le self-management correspond à la notion de développement personnel.

L'intérêt du self-management a été démontré dans une étude réalisée sur un groupe de 60 patients épileptiques divisés en deux groupes : l'un suivant la formation de self-management et l'autre correspondant au groupe contrôle. [92]

De la même façon que précédemment, le groupe étudié a suivi 4 séances d'entraînement au self-management. Le questionnaire QOLIE-89 a été proposé aux deux groupes constitués avant le début de l'étude et deux mois après.

Deux mois après l'étude, les scores obtenus en termes de qualité globale de vie, fonctionnement social, effets des médicaments, fonctionnement cognitif, énergie/fatigue, santé mentale et inquiétude relative aux crises d'épilepsie sont largement augmentés dans le groupe self-management versus le groupe contrôle.

Une amélioration significative de la qualité de vie des patients épileptiques est observée par la pratique du self-management. [91]

III.2.7.9. Conclusion

L'épilepsie est une maladie complexe qui ne se résume pas à de simples crises, elle est à l'origine d'un isolement social et de stigmatisation.

La stigmatisation diminue l'estime de soi et la capacité des patients à faire face à la maladie. En effet 75% des patients épileptiques présentent des difficultés de coping.

Dans le biofeedback, le fait d'entraîner les patients épileptiques à changer leurs comportements et indirectement leurs pensées, joue un rôle important dans la gestion de la maladie, la confiance en soi et permet aux patients d'acquérir des compétences d'autogestion essentielles pour identifier ses besoins et avoir recours à des ressources spécifiques pour y répondre.

Le biofeedback prône la motivation et la participation active des patients épileptiques au cours des différentes séances qui sont pratiquées. Ces deux aspects sont requis car ils sont indispensables pour obtenir un impact bénéfique sur la qualité de vie des patients épileptiques.

Conclusion

Pour les patients pharmacorésistants, la médecine conventionnelle ne suffit pas à maîtriser les crises d'épilepsie. Les médecines parallèles apparaissent alors comme des solutions complémentaires.

Les domaines de la phytothérapie, l'aromathérapie et la nutrition sont riches en données relatives à l'épilepsie. Certaines plantes sont identifiées comme possédant des propriétés anticonvulsivantes. Cependant, elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables et peuvent interagir avec les substances médicamenteuses. Les huiles essentielles contiennent des composés chimiques actifs, certains sont antiépileptogènes tandis que d'autres sont neurotoxiques.

La stigmatisation demeure encore aujourd'hui sur l'épilepsie, ces médecines alternatives par principe de précaution et par manque d'études standardisées chez l'Homme sont très faiblement utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie.

Le stress est un facteur de risque dans l'épilepsie. Les patients épileptiques sont plus susceptibles de développer des comorbidités psychiatriques essentiellement la dépression et l'anxiété. Le biofeedback est une technique issue de la neurophysiologie et de la psychologie découverte il y a une soixantaine d'années par Sterman. Elle a été l'objet de nombreuses études lors de sa découverte mais a été malheureusement délaissée au profit des médicaments antiépileptiques. Pourtant, le biofeedback améliore significativement la qualité de vie globale du patient par la pratique du renforcement positif. Elle permet aux patients épileptiques de retrouver la confiance en soi leur permettant de devenir acteur de la maladie et de disposer des compétences nécessaires pour vivre avec la maladie.

Le biofeedback reste à l'heure actuelle une technique marginale dans la prise en charge de l'épilepsie malgré ses nombreux atouts. Elle ne fait pas l'objet d'une réglementation en France pourtant elle est recommandée par la HAS dans de nombreuses indications telles que le TDAH, l'incontinence, l'insomnie ou l'anxiété chronique.

Il serait judicieux à l'avenir de mettre en place de nouvelles études standardisées chez l'homme pour démontrer l'efficacité scientifique de cette technique et la proposer à la communauté des patients épileptiques qui recherche activement un bien-être dans leur vie quotidienne avec la maladie.

Références Bibliographiques

- [1] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Dossier d'information sur l'épilepsie. Octobre 2012. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie> (Consulté en juillet 2017)
- [2] Site de l'Assurance Maladie. Epilepsie : définition, causes et facteurs favorisants. Mis à jour le 26 septembre 2016. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/epilepsie/epilepsie-definition-causes-et-facteurs-favorisants.html> (Consulté en juillet 2017)
- [3] Organisation Mondiale de la Santé. Centre des médias. Aide-mémoire n°168. Historique de l'épilepsie. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs168/fr/> (Consulté en juillet 2017)
- [4] Ligue Francophone Belge contre l'épilepsie. Newsletter de mars 2014. Disponible sur : <http://www.ligueepilepsie.be/-Mars-2014-.html> (Consulté en juillet 2017)
- [5] Aboutkidshealth. Types de crises d'épilepsie. Disponible sur : <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/UnderstandingEpilepsyDiagnosiss/TypesofSeizures/Pages/default.aspx> (Consulté en juillet 2017)
- [6] Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie. Disponible sur : <http://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/symptomes/> (Consulté en juillet 2017)
- [7] DRAVET C. Comprendre l'épilepsie. Livre rédigé par Camille Dravet. Parution en janvier 2006.
- [8] Alliance canadienne de l'épilepsie. Disponible sur : <http://www.epilepsymatters.com/french/faqdiagnosing.html>
- [9] Médicaments. Ouvrage de Vincent Bianchi et Sarra El Anbassi. Parution en novembre 2012. *Neurologie-Médicaments antiépileptiques*, page 13.
- [10] Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse d'avis de la commission de la transparence publiée en septembre 2016. Disponible sur : http://www.has.sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/likozam_synthese_ct15100_epilepsie.pdf
- [11] Vidal Reconnaissances. Stratégie thérapeutique chez l'adulte. Arbre décisionnel mis à jour le 24 janvier 2017.
- [12] Vidal Reconnaissances. Stratégie thérapeutique chez l'enfant. Arbre décisionnel mis à jour le 24 janvier 2017.
- [13] Laboratoire Arkopharma. Disponible sur <http://www.arkopharma.fr/la-medecine-douce/la-phytotherapie.php#>. (Consulté en août 2017)

- [14] JAIDEEP SRIRANJINI S., SANDHYA K., SANJEEVA MAMTA V. : Ayurveda and botanical drugs for epilepsy : current evidence and futur prospects. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 52, 290-296.
- [15] FENGLAI X., BO Y., LEI C., DONG Z. : Review of the use of botanicals for epilepsy in complementary medical systems – Traditional Chinese Medicine. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 52, 281-289.
- [16] XIAO-YUAN L., ZHI-ZHEN Z., JANET L. STRINGER : Anticonvulsant activity of ginseng on seizures induced by chemical convulsants. *Epilepsia*, 2005, 46(1),15-22.
- [17] IVETIC V., POPOVIC M., NAUMOVIC N. et al. : The Effect of Ginkgo Biloba (Egb761) on Epileptic Activity in Rabbits. *Molecules*,2008,13,2509-2520.
- [18] MIWA H., IJIMA M., TANAKA S., MIZUNO Y. : Generalized Convulsions After consuming a Large Amount of Ginkgo Nuts. *Epilepsia*,2001,42(2), 280-281.
- [19] ILHAN A., IRAZ M., KAMISLI S., YIGITOGU R. : Pentylentetrazol-induced kindling seizure attenuated by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2006, 30, 1504-1510.
- [20] CE Z., QING F., SHU-LIANG C., HUI M. : Reversal of P-glycoprotein overexpression by Ginkgo biloba extract in the brains of pentylentetrazole-kindled and phenytoin-treated mice. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*,2015,31,398-404.
- [21] MERVYN J. EADIE : Could Valerian Have Been the First Anticonvulsant ? *Epilepsia*,2004, 45(11),1338-1343.
- [22] TORRES-HERNANDEZ BA., DEL VALLE-MOJICA LM., ORTIZ JG. : Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylentetrazole (PTZ)- Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). *BMC Complement Altern Med*, 2015 Jul 14,15,228.
- [23] ELSAS S.-M, ROSSI D.J., RABER J. et al. : Passiflora incarnata L.(Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine*, 2010., onlinedoi : 10.1016/j.phymed.2010.03.002.
- [24] ETHAN B. RUSSO : Cannabis and epilepsy : an ancien treatment returns to the fore. *Epilepsy & Behavior*,2017,70, 292-297.
- [25] MECHOULAM R., CARLINI E.A. : Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften*, 1978, 65 (4), 174-179.
- [26] E. PORTER B., JACOBSON C. : Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*,2013,29, 574-577.
- [27] P. SZAFLARSKI J., BEBIN E.M : Cannabis, cannabidiol, and epilepsy – from receptors to clinical response. *Epilepsy & Behavior*,2014,41 277-282.
- [28] K.O'CONNELL B., GLOSS D., DEVINSKY O. : Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy : A review. *Epilepsy & Behavior*,2017,70, 341-348.

- [29] DEVINSKY O., MARSH E., FRIEDMAN D. et al. : Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy : an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, 15, 2016, 270-278.
- [30] Site de la CNN. Marijuana stops child's severe seizures. Disponible sur : <http://edition.cnn.com/2013/08/07/health/charlotte-child-medical-marijuana/index.html>. Consulté en juillet 2017.
- [31] A. PRESS C., G. KNUPP K., E. CHAPMAN K. : Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 45, 49-52.
- [32] L. PEARL P., M. DRILLINGS I., A. CONRY J. : Herbs in Epilepsy : Evidence for Efficacy, Toxicity, and Interactions. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2011, 18 (3), 203-208.
- [33] SPINELLA M. : Herbal Medicines and Epilepsy : The Potential for Benefit and Adverse Effects. *Epilepsy & Behavior*, 2001, 2, 524-532.
- [34] Site de Pranarom. Disponible sur : <http://www.pranarom.com/fr/aromatherapie-scientifique/les-huiles-essentielles>. Consulté le 30 août 2017.
- [35] COUIC-MARINIER F., LOBSTEIN A. : Composition chimique des huiles essentielles. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013, 52(525), 22-25.
- [36] NGUYEN H.T., NÉMETH Z.E : Sources of variability of wormwood (*Artemisia absinthium* L.) essential oil. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 2016, 3, 143-150.
- [37] KOUTROUMANIDOU E., KIMBARIS A., KORTSARIS A. et al. : Increased Seizure Latency and Decreased Severity of Pentylentetrazol-Induced Seizures in Mice after Essential Oil Administration. *Epilepsy Research and Treatment*, 2013, online, doi: 10.1155/2013/532657.
- [38] KHAZDAIR M.R. : The protective effect of *Nigella sativa* and its constituents on Induced Neurotoxicity. *Journal of Toxicology*, 2015, online, doi : 10.1155/2015/841823.
- [39] RAHMATI R., KHALILI M., ROGHANI M., AHGARI P. : Anti-epileptogenic and antioxidant effect of *Lavandula officinalis* aerial part extract against pentylentetrazol-induced kindling in male mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013, 148(1), 152-157.
- [40] ELISABETSKY E., SILVA BRUM L.F., SOUZA D.O. : Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine*, 1999, 6(2), 107-113.
- [41] SAYYAH M., VALIZADEH J., KAMALINEJAD M. : Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylentetrazole- and maximal electroshock-induced seizures. *Phytomedicine*, 2002, 9, 212-216.
- [42] BETTS T. : Use of aromatherapy (with or without hypnosis) in the treatment of intractable epilepsy – a two-year follow-up study. *Seizure*, 2003, 12, 534-538.
- [43] S. LUNARDI M., LIN K., MAMENISKIENE R. et al : Olfactory stimulation induces delayed responses in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 61, 90-96.

- [44] ALI M. BOZORG, SELIM R. BENBADIS : Essential oils as a cause of breakthrough seizure after temporal lobectomy. *Seizure*,2009,18,604-605.
- [45] SAHANA KS, RAJIV D. : Camphor poisoning. *Indian Pediatrics*, 2012, 49 (10), 841-842.
- [46] ZERAATPISHEH Z., VATANPARAST J. : Eucalyptol induces hyperexcitability and epileptiform activity in snail neurons by inhibiting potassium channels. *European Journal of Pharmacology*,2015,764, 70-78.
- [47] NORBERT KOLASSA : Menthol differs from other terpenic essential oil constituents. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013, 65(1), 115-118.
- [48] Site de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Disponible sur : <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/>. Consulté en juillet 2017.
- [49] DE SAINT-MARTIN A., BURGER M.C : Le régime cétogène : un régime de l'extrême ? *Médecine des maladies métaboliques*,2013,7(2),139-143.
- [50] LUTAS A., YELLEN G. : The ketogenic diet : metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends in Neurosciences*,2013, 36 (1), 32-40.
- [51] N. PORTA, L. VALLEE, E. BOUTRY, S. AUVIN : Le régime cétogène et ses variants : certitudes et doutes. *Revue neurologique*,2009,165,430-439.
- [52] NEI M., NGO L., SIRVEN J.I., SPERLING M.R. : Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure*, 2014, 23(6), 439-442.
- [53] L. LION FRANCOIS, V. MANEL, C. ROUSSELLE, M. DAVID : Le régime cétogène à visée anti-épileptique : son utilisation chez 29 enfants épileptiques. *Archives de pédiatrie* ,2003,10,300-306.
- [54] L. TEAGARDEN D., J. MEADOR K., W. LORING D. : Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* ,2014,108, 1352-1356.
- [55] SAWICKA-GLAZER E., J. CZUCZWAR S. : Vitamin C : A new auxiliary treatment of epilepsy ? *Pharmacological Reports*,2014, 66, 529-533.
- [56] SI.J, WANG.S, LIU.N, YANG.X et al. : Anticonvulsant effect of exogenous BHB on kainic-acid. *Exp.The. Med*,2017,14(1) 765-770.
- [57] ELLES J.T.M VAN DER LOUW, RAAKHEE DESADIEN, FLORIANNE O.L, HELEEN VAN DER SIJS et al. : Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure*,2015,32,75-77.
- [58] KOTWAS I., MCGONIGAL A., BASTIEN-TONIAZZO M. et al. : Stress regulation in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2017,71,39-50.
- [59] GELISSE P., GENTON P., COUBES P. et al. : Can emotional stress trigger the onset of epilepsy ? *Epilepsy & Behavior*, 2015, 48, 15-20.

- [60] MARTINOVIC Z. : Adjunctive behavioural treatment in adolescents and young adults with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, 2001,10, 42-47.
- [61] LUNDGREN T., DAHL J., YARDI N., MELIN L. : Acceptance and Commitment Therapy and yoga for drug-refractory epilepsy : a randomized controlled trial. *Epilepsy & Behavior*, 2008,13, 102-108.
- [62] VAN CAMPEN J.S., HOMPE E.L., JANSEN F.E. et al. : Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy. *Brain*, 2016, 139(6), 1673-1679.
- [63] SARABDJITSINGH RA., JEZEQUEL J., PASRICHA N. et al. : Ultradian corticosterone pulses balance glutamatergic transmission and synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014,111,14265-14270.
- [64] R. SPERLING M., A. SCHILLING C, GLOSSER D. et al. : Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure*,2008,17, 302-307.
- [65] WOOD K., MAGGIE L., BHAUTESH J. et al. : Mindfulness-based interventions in epilepsy : a systematic review. *BMC Neurology*, 2017,17(52).
- [66] TANG V., MICHAELIS R., KWAN P. : Psychobehavioral therapy for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 32, 147-155.
- [67] YARDI N. : Yoga for control of epilepsy. *Seizure*, 2001, 10(1), 7-12.
- [68] MOOVENTHAN A., NIVETHITHA L. : Evidence based effects of yoga in neurological disorders, *Journal of Clinical Neuroscience*, 2017, 43, 61-67.
- [69] STREETER C.C., GERBARG P.L., SAPER R.B. et al : Effets of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression and post-traumatic stress disorder. *Medical Hypotheses*, 2012, 78(5), 571-579.
- [70] MICOULAUD-FRANCHI JA, LANTEAUME L., PALLANCA O. et al. : Biofeedback et épilepsie pharmacorésistante : le retour d'une thérapeutique ancienne ? *Revue neurologique*, 2014, 170(3), 187-196.
- [71] CARROBLES J.A. : Bio/Neurofeedback. *Clinica y Salud*, 2016, 27(3), 125-131.
- [72] KAMINSKA A., PLOUIN P. : Apport de l'EEG dans le diagnostic et le suivi des épilepsies de l'enfant. *Mt pédiatrie*, 2006, 9(5-6), 9, 279-292.
- [73] STERMAN M.B., FRIAR L. : Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1972, 33(1), 89-95.
- [74] ROCKSTROH, ELBERT T., BIRBAUMER N. et al : Cortical self-regulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 1993,14, 63-72.
- [75] NAGAI Y., GOLDSTEIN L.H., FENWICK P.B.C. et al., : Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy : a preliminary randomized controlled study, *Epilepsy and Behavior*, 2014, 5(2), 216-223.

- [76] FINLEY W.W., SMITH H.A., ETHELTON M.D. : Reduction of seizures and normalization of the EEG in a severe epileptic following sensorimotor biofeedback training : preliminary study. *Biological Psychology*, 1975, 2, 189-203.
- [77] LUBAR JOEL F., BAHLER W. : Behavioral Management of Epileptic Seizures Following EEG Biofeedback Training of the Sensorimotor Rhythm. *Biofeedback and Self-Regulation*, 1976, 1(1), 77-104.
- [78] KUHLMAN W.N. : EEG biofeedback training of epileptic patients : clinical and electroencephalographic analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978,45,699–710.
- [79] TANSEY M.A. : The response of a case of petit mal epilepsy to EEG sensorimotor rhythm biofeedback training. *International Journal of Psychophysiology*, 1985, 3 81-84.
- [80] SEIFERT A.R., LUBAR J.F. : Reduction of epileptic seizures through EEG biofeedback training. *Biological Psychology*, 1975, 3, 157-184.
- [81] KUHLMAN W.N : EEG feedback training : enhancement of somatosensory cortical activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1978, 45,290-294.
- [82] KAPLAN : Biofeedback in epileptics : Equivocal relationship of reinforced EEG frequency to seizure reduction. *Epilepsia*, 16, 477-485.
- [83] ALKOBY O et al. Can we predict who will respond to neurofeedback ? A review of the inefficacy problem and existing predictors for successful EEG neurofeedback learning. *Neuroscience*,2017.
- [84] WANDSCHNEIDER B., BURDETT J., TOWNSEND L. et al. : Effect of topiramate and zonisamide on fMRI cognitive networks. *Neurology*, 2017, 88 (12), 1165-1171.
- [85] WITT J.A, HELMSTAEDTER C. : How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs ? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2017,18(6), 551-554.
- [86] UHLMANN C., FROSCHE W. : Biofeedback treatment in patients with refractory epilepsy : Changes in depression and control orientation. *Seizure* ,2001,10,34-38.
- [87] SINIATCHKIN M., KROPP P., GERBER W-D : Neurofeedback – The Significance of Reinforcement and the Search for an Appropriate Strategy for the Success of Self-regulation. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*,2000, 25(3),167-175.
- [88] OOSTERHUIS A. : Coping with epilepsy : the effect of coping styles on self-perceived seizure severity and psychological complaints. *Seizure*,1999,8, 93-96.
- [89] Site d'Information sur le développement durable. Disponible sur : <http://cms.unige.ch/isdd/spip.php?mot59>. Consulté en Août 2017.
- [90] DEVRIMSEL H. ERTEM, AYTEN C. DIRICAN, AGAH AYDIN, SEVIM BAYBAS et al. : Exploring psychiatric comorbidities and their effects on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2017, 71, 280-288.

[91] NAZAFARIN H.I, SOMAYE MOKHTARI, EBRAHIM MOMENI, MEHRDAD VOSSOUGH I et al : Effect of motivational interviewing on quality of life in patients with epilepsy, *Epilepsy & Behavior* ,2016, 55, 70-74.

[92] MOHAMMAD ALI YADEGARY, FARHAD GOLIPOUR MAEMODAN, NAHID DEHGHAN NAYERI, AZAM GHANJEKHANLO : The effect of self-management training on health-related quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 50, 108-112.

Liste des annexes

Annexe 1 : NDDI-E, échelle de dépistage de la dépression dans l'épilepsie	121
Annexe 2 : Le GAD-7, une échelle de dépistage du trouble anxieux.....	122
Annexe 3 : QOLIE-31 : Quality Of Life In Epilepsy Inventory.....	123
Annexe 4 : Echelle de mesure du PSS, Perceived Stress Scale	129

Annexe 1

ECHELLE DE DEPISTAGE DE LA DEPRESSION DANS L'EPILEPSIE
ECHELLE NDDI-E

Date de passation :

... / ... / 20 ...

Etiquette patient

Nom :

Prénom :

1 : jamais

2 : rarement

3 : parfois

4 : toujours ou souvent

Durant les 2 semaines écoulées :
(Mettez une réponse pour chaque item)

Tout est une lutte	1	2	3	4
Rien de ce que je fais n'est bien	1	2	3	4
Je me sens coupable	1	2	3	4
Je ferais mieux d'être mort(e)	1	2	3	4
Je me sens frustré(e)	1	2	3	4
J'ai des difficultés à trouver du plaisir	1	2	3	4

L'échelle *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy* (NDDI-E)¹, version Française², est une échelle validée de dépistage des épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) chez les patients avec une épilepsie.

Il s'agit d'un auto-questionnaire (rempli par le patient).

Le score total s'obtient en additionnant le score obtenu à chaque item.

Un score total supérieur strictement à 15 doit faire suspecter un épisode dépressif majeur.

La NDDI-E n'est pas une échelle de diagnostic de l'épisode dépressif majeur ni une échelle de sévérité de l'épisode. Il s'agit d'une échelle de dépistage. Si le score est > à 15, il est donc conseillé de faire confirmer le diagnostic par une évaluation clinique psychiatrique.

¹ Gilliam et al., *The Lancet Neurology*, 2006

² Micoulaud-Franchi et al., *Epilepsy and Behavior*, 2015

Annexe 2

ECHELLE DE DEPISTAGE DU TROUBLE ANXIEUX GENERALISE
ECHELLE GAD-7

Date de passation :

... / ... / 20 ...

Etiquette patient

Nom :

Prénom :

0 : jamais

1 : plusieurs jours

2 : plus de la moitié du temps

3 : presque tous les jours

Au cours des 2 dernières semaines

Selon quelle fréquence avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ?

(Veuillez entourer votre réponse)

1. Un sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	0	1	2	3
2. Une incapacité à arrêter de s'inquiéter ou à contrôler ses inquiétudes	0	1	2	3
3. Une inquiétude excessive à propos de différentes choses	0	1	2	3
4. Des difficultés à se détendre	0	1	2	3
5. Une agitation telle qu'il est difficile à tenir en place	0	1	2	3
6. Une tendance à être facilement contrarié(e) ou irritable	0	1	2	3
7. Un sentiment de peur comme si quelque chose de terrible risquait de se produire	0	1	2	3

L'échelle *Generalized Anxiety Disorder - 7* (GAD-7)¹, version Française a été validé comme une échelle pertinente pour le dépistage du trouble anxieux généralisé chez les patients avec une épilepsie².

Il s'agit d'un auto-questionnaire (rempli par le patient).

Le score total s'obtient en additionnant le score obtenu à chaque item.

Un score total supérieur strictement à 7 doit faire suspecter un trouble anxieux généralisé.

La GAD-7 n'est pas une échelle de diagnostic du trouble anxieux généralisé ni une échelle de sévérité du trouble. Il s'agit d'une échelle de dépistage. Si le score est > à 7, il est donc conseillé de faire confirmer le diagnostic par une évaluation clinique psychiatrique.

¹ Spitzer et al., *Arch Intern Med*, 2006

² Micoulaud-Franchi et al., *Epilepsy and Behavior*, 2016

Annexe 3

QUALITY OF LIFE IN EPILEPSY QOLIE-31 (Version 1.0)

Patient Inventory

Today's Date ___/___/___

Patient's Name _____

Patient's ID# _____

Gender: Male Female

Birthdate ___/___/___

INSTRUCTIONS

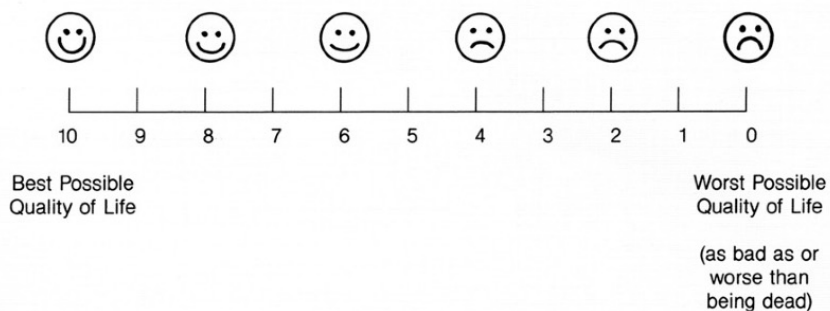
This survey asks about your health and daily activities. **Answer every question** by circling the appropriate number (1, 2, 3, ...).

If you are unsure about how to answer a question, please give the best answer you can and write a comment or explanation in the margin.

Please feel free to ask someone to assist you if you need help reading or marking the form.

1. Overall, how would you rate your quality of life?

(Circle one number on the scale below)



Do Not
Write in
This Space

These questions are about how you **FEEL** and how things have been for you during the **past 4 weeks**. For each question, please indicate the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

Do Not
Write in
This Space

How much of the time during the **past 4 weeks** . . .

(Circle one number on each line)

		All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
2.	Did you feel full of pep?	1	2	3	4	5	6
3.	Have you been a very nervous person?	1	2	3	4	5	6
4.	Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	1	2	3	4	5	6
5.	Have you felt calm and peaceful?	1	2	3	4	5	6
6.	Did you have a lot of energy?	1	2	3	4	5	6
7.	Have you felt downhearted and blue?	1	2	3	4	5	6
8.	Did you feel worn out?	1	2	3	4	5	6
9.	Have you been a happy person?	1	2	3	4	5	6
10.	Did you feel tired?	1	2	3	4	5	6
11.	Have you worried about having another seizure?	1	2	3	4	5	6
12.	Did you have difficulty reasoning and solving problems (such as making plans, making decisions, learning new things)?	1	2	3	4	5	6
13.	Has your health limited your social activities (such as visiting with friends or close relatives)?	1	2	3	4	5	6

Copyright 1993, RAND. All rights reserved. The QOLIE-31 was developed in cooperation with Professional Postgraduate Services, a division of Physicians World Communications Group, and the QOLIE Development Group.

14. How has the **QUALITY OF YOUR LIFE** been during the **past 4 weeks** (that is, how have things been going for you)?

*Do Not
Write in
This Space*

(Circle
one
number)

Very well: could hardly be better	1
Pretty good	2
Good & bad parts about equal	3
Pretty bad	4
Very bad: could hardly be worse	5

Copyright © Trustees of Dartmouth College

Copyright 1993, RAND. All rights reserved. The QOLIE-31 was developed in cooperation with Professional Postgraduate Services, a division of Physicians World Communications Group, and the QOLIE Development Group.

The following question is about **MEMORY**.

(Circle one number)

Do Not
Write in
This Space

	Yes, a great deal	Yes, somewhat	Only a little	No, not at all
15. In the past 4 weeks, have you had any trouble with your memory?	1	2	3	4

Circle one number for **how often** in the **past 4 weeks** you have had trouble *remembering* or **how often** this memory problem has interfered with your normal work or living.

	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
16. Trouble remembering things people tell you	1	2	3	4	5	6

The following questions are about **CONCENTRATION** problems you may have. Circle one number for **how often** in the **past 4 weeks** you had trouble concentrating or **how often** these problems interfered with your normal work or living.

	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
17. Trouble concentrating on reading	1	2	3	4	5	6
18. Trouble concentrating on doing one thing at a time	1	2	3	4	5	6

The following questions are about problems you may have with certain **ACTIVITIES**. Circle one number for **how much** during the **past 4 weeks** your epilepsy or antiepileptic medication has caused trouble with . . .

	A great deal	A lot	Somewhat	Only a little	Not at all
19. Leisure time (such as hobbies, going out)	1	2	3	4	5
20. Driving	1	2	3	4	5

The following questions relate to the way you **FEEL** about your **seizures**.
(Circle one number on each line)

Do Not
Write in
This Space

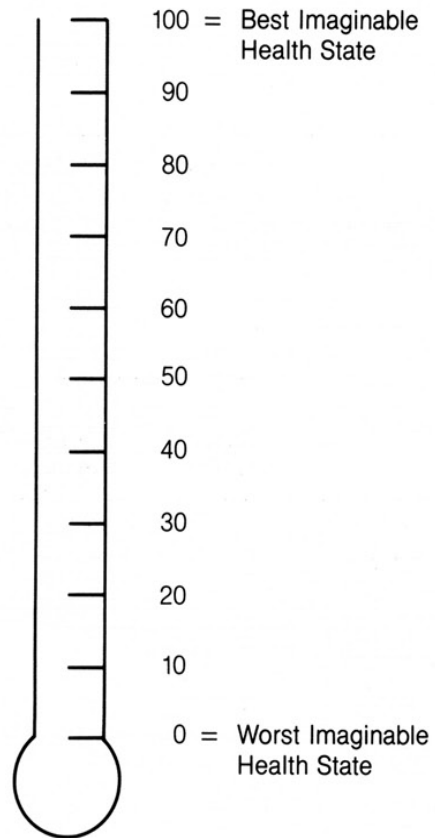
	Very fearful	Somewhat fearful	Not very fearful	Not fearful at all
21. How fearful are you of having a seizure during the next month?	1	2	3	4
	Worry a lot	Occasionally worry	Don't worry at all	
22. Do you worry about hurting yourself during a seizure?	1	2	3	
	Very worried	Somewhat worried	Not very worried	Not at all worried
23. How worried are you about embarrassment or other social problems resulting from having a seizure during the next month?	1	2	3	4
24. How worried are you that medications you are taking will be bad for you if taken for a long time?	1	2	3	4

For each of these **PROBLEMS**, circle one number for **how much they bother you** on a scale of 1 to 5 where 1 = Not at all bothersome, and 5 = Extremely bothersome.

	Not at all bothersome				Extremely bothersome
25. Seizures	1	2	3	4	5
26. Memory difficulties	1	2	3	4	5
27. Work limitations	1	2	3	4	5
28. Social limitations	1	2	3	4	5
29. Physical effects of antiepileptic medication	1	2	3	4	5
30. Mental effects of antiepileptic medication	1	2	3	4	5

31. How good or bad do you think your health is? On the thermometer scale below, the best imaginable state of health is 100 and the worst imaginable state is 0. Please indicate how you feel about your health by circling one number on the scale. **Please consider your epilepsy as part of your health when you answer this question.**

*Do Not
Write in
This Space*



Annexe 4

1. Echelle de mesure du stress perçu, Perceived stress scale : un questionnaire de 10 items

Perceived stress scale

Il faut répondre le plus spontanément possible, cocher une seule réponse par question en indiquant la réponse qui paraît la plus proche de la réalité dans le choix proposé. Certaines questions sont proches mais il existe des différences entre elles.

2. Question 1- Au cours du dernier mois combien de fois, avez-vous été dérangé (e) par un évènement inattendu

- **Jamais** : compter 1 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 2 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 4 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 5 pour calculer le score

3. Question 2 – Au cours du dernier mois combien de fois vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?

- **Jamais** : compter 1 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 2 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 4 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 5 pour calculer le score

4. Question 3 – Au cours du dernier mois combien de fois vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) ou stressé(e) ?

- **Jamais** : compter 1 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 2 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 4 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 5 pour calculer le score

5. Question 4 – Au cours du dernier mois combien de fois vous êtes-vous senti(e) confiant(e) à prendre en main vos problèmes personnels ?

- **Jamais** : compter 5 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 4 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 2 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 1 pour calculer le score

6. Question 5 – Au cours du dernier mois combien de fois avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?

- **Jamais** : compter 5 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 4 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 2 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 1 pour calculer le score

7. Question 6 – Au cours du dernier mois combien de fois avez-vous pensé que vous ne pouviez pas assumer toutes les choses que vous deviez faire ?

- **Jamais** : compter 1 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 2 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 4 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 5 pour calculer le score

8. Question 7 – Au cours du dernier mois combien de fois avez-vous été capable de maîtriser votre énervement ?

- **Jamais** : compter 5 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 4 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 2 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 1 pour calculer le score

9. Question 8 – Au cours du dernier mois combien de fois avez-vous senti que vous dominiez la situation ?

- **Jamais** : compter 5 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 4 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 2 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 1 pour calculer le score

10. Question 9 – Au cours du dernier mois combien de fois vous êtes-vous senti(e) irrité(e) parce que évènements échappaient à votre contrôle ?

- **Jamais** : compter 1 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 2 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 4 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 5 pour calculer le score

11. Question 10 – Au cours du dernier mois combien de fois avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les contrôler ?

- **Jamais** : compter 1 pour calculer le score
- **Presque jamais** : compter 2 pour calculer le score
- **Parfois** : compter 3 pour calculer le score
- **Assez souvent** : compter 4 pour calculer le score
- **Souvent** : compter 5 pour calculer le score

12. Calcul et interprétation du score pour le stress perçu

Pour calculer le score, il suffit d'ajouter les chiffres qui figurent au niveau de chaque réponse.

Score inférieur à 21

C'est une personne qui **sait gérer son stress**, qui sait s'adapter et pour laquelle il existe toujours des solutions.

Score compris entre 21 et 26

C'est une personne qui **sait en général faire face au stress**, mais il existe un certain nombre de situations qu'elle ne sait pas gérer. Elle est parfois animée d'un sentiment d'impuissance qui entraînent des perturbations émotionnelles. Elle peut sortir de ce sentiment d'impuissance en apprenant des méthodes de stratégies de changement.

Score supérieur à 27

La vie est **une menace perpétuelle** pour cette personne : elle a le sentiment de subir la plupart des situations et de ne pouvoir rien faire d'autre que de les subir. Ce fort sentiment d'impuissance lié à sa représentation de la vie peut la faire basculer dans la maladie. Un travail sur son schéma de pensée est souhaitable ainsi qu'un changement dans sa manière de réagir.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RAMBOISIER Alicia – Place de la médecine alternative dans la prise en charge de l'épilepsie

TH. D. Pharmacie : Bordeaux/ 2017 ; n° 95

Résumé :

La pharmacorésistance représente un problème majeur pour les patients épileptiques. Dans la société actuelle, la recherche du bien-être dans la vie quotidienne est devenue primordiale.

Or, la stigmatisation liée à l'épilepsie et les répercussions psychosociales sont très importantes et affectent profondément la qualité de vie des patients épileptiques.

Une revue de littérature des données expérimentales en matière de phytothérapie, aromathérapie et nutrition appliquées à l'épilepsie a été effectuée. Elle a permis de mettre en évidence que ces médecines alternatives ne sont en aucun cas strictement interdites d'utilisation chez les patients épileptiques.

Le biofeedback est une technique découverte dans les années 60. A la frontière de la neurophysiologie et la psychologie, elle est à l'origine de résultats prometteurs de par ses effets positifs sur l'amélioration de la qualité de vie dans l'épilepsie.

Le biofeedback et les médecines alternatives qui font l'objet de cette étude peuvent être envisager dans l'épilepsie et soulignent l'importance d'un retour vers une approche holistique de la maladie.

Title: Role of the alternative medicine in the care of the epilepsy.

Mots clés : Épilepsie – Pharmacorésistance – Médecine alternative– Phytothérapie – Aromathérapie – Nutrition – Biofeedback – Qualité de vie

Keywords: Epilepsy – Drug resistance – Alternative medicine – Phytotherapy – Aromatherapy – Nutrition – Biofeedback – Quality of life

Laboratoire de PHARMACOGNOSIE
UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux
146, Rue Léo Saignat
33 076 Bordeaux Cedex