

**UNIVERSITE TOULOUSE III- PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2013

THESE 2013/TOU3/2086

**THESE D'EXERCICE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

Présentée et Soutenue par : Vincent GUY

**Histoire générale de l'Epilepsie, de ses traitements et des
découvertes sur le système nerveux central de la préhistoire
jusqu'à nos jours.**

Mardi 19 Novembre 2013

Directeur de thèse : Pr. Gérard Campistron

Jury

Président : Gérard CAMPISTRON

1er assesseur : Florence TABOULET

2ème assesseur : Hélène DOUMENG

Résumé en français :

L'Epilepsie est une maladie neurologique très courante. Etudiée dès l'Antiquité, voire avant, elle a fait l'objet de nombreux textes aussi bien médicaux que législatifs. La succession des époques jusqu'à nos jours n'a pas modifié la donne et fait de l'épileptique un malade particulier. Bien que la maladie reste attachée à de glorieux noms (César, Napoléon, Flaubert, Saint- Paul etc...), ses soins ont été hasardeux et hypothétiques jusqu'à la mise en place d'une véritable compréhension de l'anatomie et de la physiologie du cerveau, organe aussi essentiel que polémique. Ce n'est que vers le début du XXème siècle que l'épilepsie devient rationnelle et curable. Elle conserve aujourd'hui bien des attraits : tout comme elle a été sujet de honte et exemple divin, elle est aujourd'hui encore un modèle pour l'étude de l'encéphale tout comme elle reste un fardeau médical et/ou social pour le malade.

Titre et résumé en anglais : voir 4ème de couverture

Discipline administrative : Pharmacie

Mots- clés : Epilepsie, Anti-épileptiques, histoire, rejet social, encéphale, neurotransmetteurs, cerveau

Intitulé et Adresse de l'UFR :

Faculté de pharmacie

35, chemin des maraîchers

31400 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Gérard CAMPISTRON

Remerciements :

A mon directeur de these et president du jury, M. le Professeur CAMPISTRON :

Je vous remercie de votre patience, ainsi que de votre disponibilité que ce soit en tant que directeur de thèse pour ce travail au long cours, comme de votre présence pour présider ce jury, en espérant que le résultat soit à la hauteur de vos exigences.

A Madame Florence TABOULET, Professeur en droit Pharmaceutique :

Je vous remercie d'avoir bien accepté si vite et avec tant d'entrain de bien vouloir juger ce travail. Vos compétences en droit ainsi que la réflexion autour de l'éthique médicale dans laquelle vous vous impliquez activement apportent beaucoup à vos opinions quant aux questions soulevées dans ce travail.

A Madame Helene DOUMENG, Pharmacien :

Je vous remercie de poursuivre le suivi d'un de vos patients jusqu'à ce jury. Jamais je n'ai eu à me plaindre de vos qualités de pharmacien en tant que patient, mais je suis honoré de la disponibilité et de la facilité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail. Plus généralement, je dois à la pharmacie du métro Rangueil et à toute l'équipe de M. Corsini (ou Mme Blanquet) les plus sincères remerciements pour ma prise en charge qu'elle soit pharmaceutique ou étudiante.

A mes Amis et a ma famille :

Que vous soyez en Normandie, en Guyane, à Tahiti, en Hongrie ou même à Toulouse, dans le Tarn ou l'Aveyron, ou en Haute- Garonne et jusqu'en « République Populaire Lao » (ou ailleurs sait-on jamais) au moment où je soutiendrai cette thèse. Votre présence, votre affection et votre soutien m'ont été nécessaires et précieux dans les bons moments comme dans les plus douloureux tout au long de mes études.

A l'ensemble de la faculté de Pharmacie de Toulouse, qu'ils soient enseignants, étudiants ou personnel.

A toutes les pharmacies qui m'ont accueilli professionnellement,

en particulier la pharmacie Tahou à Gaillac, la pharmacie Castel à Toulouse et l'équipe de Mme Fédou à Castanet qui ont été des étapes essentielles pour moi dans ma formation

A Marie- Lothe

PLAN

Liste des abréviations	p. 5
Introduction	p. 6
Partie I : Histoire de l'épilepsie et de la découverte du Système Nerveux Central	p.7
Chapitre I : De la Préhistoire au XIX ^{ème} siècle	p.8
I. Préhistoire	p. 8
1) Précisions	p. 8
a) Repères chronologiques	p. 8
b) Sources	p. 8
2) La culture préhistorique	p. 8
a) Le crâne	p. 8
b) les 1ères traces de médecine et de chirurgie	p. 9
c) La neurochirurgie	p. 9
3) Conclusion	p. 10
II. La Mésopotamie	p. 10
III. L'Egypte Antique	p. 12
IV. La Grèce Antique	p. 13
1) Hippocrate et sa légende	p. 13
2) La théorie des humeurs	p. 15
3) <i>De la maladie sacrée</i>	p. 15
4) L'apport mitigé d'Hippocrate	p. 17
V. L'époque Romaine	p. 18
VI. Conclusion sur l'Antiquité	p. 20
VII. L'Ere Chrétienne une nouvelle donne médicale et sociale	p. 21
1) Le système médical médiéval	p. 25
2) La Renaissance dans la médecine	p. 28
VIII. Le XVII^{ème} et le XVIII^{ème} siècle : le début des Lumières	p. 31
1) Les nouvelles techniques à l'aube du XIX ^{ème} siècle	p. 36
2) Les épilepsies pendant cette période	p. 38

Chapitre II : Les rapides progrès du XIXème siècle jusqu'à une neurologie moderne

I. L'électricité humaine : le chaînon manquant	p. 41
1) Les expériences électriques et médicales	p. 41
2) John Hughlins Jackson	p. 43
II. L'apparition d'une cartographie cérébrale	p. 45
1) Le contexte de l'époque : les théories qui s'affrontent	p. 45
2) L'aire de Broca et le langage : la confirmation des localisationnistes	p. 47
3) L'étude du cortex moteur	p. 49
III. La naissance de la Cellule nerveuse	p. 51
Les premiers neurotransmetteurs	p. 53
IV. L'explosion culturelle du XIXème siècle : les maladies mentales	p. 55
V. Les progrès thérapeutiques	p. 59

Partie II : Le système nerveux central et l'Epilepsie de nos jours p. 60

Chapitre I : Le système nerveux central p. 61

I. Généralités	p. 61
1) Eléments histologiques et biochimiques de l'encéphale	p. 62
2) Les neurotransmetteurs : exemples du Glutamate et du GABA	p. 63
a) Le Glutamate	p. 64
b) Le GABA	p. 64
II. Notions d'anatomie et de physiologie de l'encéphale	p. 65
1) Rappels d'anatomie et de physiologie du cerveau	p. 65
2) Exemples de physiologies cérébrales	p. 68
a) Les voies motrices	p. 69
b) Le système nerveux végétatif : Exemple du nerf vague	p. 70
c) La mémoire	p. 70

Chapitre II : Physiopathologie des Epilepsies

I. Le principe d'embrassement (kindling)	p. 73
II. La phase de propagation	p. 74
III. Généralisation de la crise	p. 76
IV. Classification des épilepsies	p. 78
1) Définition de quelques notions cliniques de l'épilepsie	p. 79
2) Etiologies des épilepsies	p. 81
3) Facteurs favorisants	p. 81
4) Conséquences de l'épilepsie	p. 82
V. L'électro encéphalogramme	p. 82
VI. Principes de traitements	p. 84
1) Généralités	p. 84
2) Aspects thérapeutiques	p. 86
3) La substitution	p. 87
4) Les médicaments anti-épileptiques	p. 88
a) Anti- épileptiques de 1ère génération	p. 89
b) Anti- épileptiques de 2nde génération	p. 92
c) Autres	p. 95
5) Difficultés de traitement	p. 95
V. Pharmacorésistance	p. 96
1) La pharmacorésistance phénotypique	p. 96
2) Génétique et pharmacorésistance	p. 98
3) Conclusion	p. 99
VI. Traitement chirurgical de l'épilepsie	p. 99
VII. Le régime cétogène	p. 101
VIII. Le patient épileptique au quotidien	p. 102
1) Troubles psychotiques et comportementaux associés à l'épilepsie	p. 102
a) la psychose	p. 103
b) la dépression et l'anxiété	p. 104
c) Les troubles du comportement	p. 105
2) Le rejet social	p. 106
3) Les limitations de l'épilepsie	p. 107
a) Scolarité	p. 107
b) Epilepsie et travail	p. 108

c) Epilepsie et conduite	p. 109
4) Epilepsie et vie féminine	p. 110
Conclusion	p. 112
Annexes	p. 113
Annexe 1 : coupe coronale du cortex	p. 114
Annexe 2 : plasticité cérébrale et potentialisation à long terme	p. 114
Annexe 3 : Physiologie de la mémoire	p. 115
Annexe 4 : Voies motrices	p. 116
Annexe 5 : Proposition de classification des épilepsies de l'ILAE 2012	p. 117-118
Bibliographie	p. 123-128
Iconographie	p. 129-130

Liste des abréviations :

AE : Anti Epileptique

ALD : Affection de Longue Durée

BZD : Benzodiazépine

CBZ : Carbamazépine

EEG : ElectroEncéphalogramme

GABA : Acide γ amino- butyrique

Glu : Glutamate

Hz : Hertz

IBE : International Bureau of Epilepsy

ILAE : International Ligue Against Epilepsy (LicE en français)

IRM : Induction par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo- Rachidien

LP : Libération Prolongée

OXC : Oxcarbazépine

PDS : Paroxysmal Depolarizing Shift

PLT : Potentialisation à Long Terme

S.E : status epilepticus

VPA : acide valproïque

WHO : World Health Organization (OMS en français)

Introduction

Cette thèse se propose de revenir sur l'épilepsie ou plutôt les épilepsies : actuellement il s'agit de la maladie neurologique non dégénérative la plus répandue dans le monde malgré l'existence de traitements efficaces. Pourtant bien loin d'être résolue, les problèmes concernant l'épilepsie restent prégnants dans la société actuelle, à tel point que l'Organisation Mondiale de la Santé a lancé une campagne de grande envergure pour familiariser le grand public et la maladie.

Tirant son nom du Grec où epilêpsis signifie « prendre par surprise, attaque », c'est justement cette caractéristique particulière qui a fait de l'épilepsie une maladie tant redoutée : le caractère aléatoire et effrayant de la crise a souvent fait évoquer une œuvre diabolique marquant ainsi au fer rouge le patient. C'est bien le caractère imprévisible voulant qu'un épileptique puisse tomber, convulser et se remettre peu à peu de ses accès et reprendre une vie normale qui fait tant craindre la maladie et il a toujours été vu comme un mauvais signe de temps immémoriaux jusqu'à nos jours.

Pourtant, la maladie a été très vite cernée d'abord par Hippocrate puis d'autres médecins antiques avant de devenir un cas d'école pour la naissance de la neurologie « moderne » au XIX^{ème} siècle. De plus l'arsenal thérapeutique s'est développé et son incidence relativement importante de l'Epilepsie (70/ 100 000 personnes) en font une maladie courante (taux de prévalence d'environ 7/1000 personnes). Dès lors, il convient de s'interroger : Malgré les progrès thérapeutiques d'abord médicamenteux puis maintenant chirurgicaux qu'est ce qui rend cette maladie si stigmatisante ? Nous ne proposerons pas dans cette thèse de réponse : il s'agit juste de rappeler les faits et de constater un état des lieux qui est aussi vieux que l'Humanité. Néanmoins, elle permet de rappeler que les débats concernant l'encéphale et son anatomie et surtout sa physiologie ont toujours été houleux.

Dans une seconde partie, nous ferons un point sur les connaissances basiques de l'encéphale, nécessaires à la compréhension de la physiopathologie de la maladie ainsi que de ses traitements. S'ils sont nombreux et souvent source d'interactions et d'effets indésirables, nous verrons qu'il incombe aux soignants et en particulier au pharmacien de bien les connaître mais également de ne pas négliger le contexte particulier qu'implique la maladie : l'épée de Damoclès que représente l'affection est bien présente au jour le jour et ,s'il convient au malade de bien suivre les recommandations de son médecin ou neurologue ou pharmacien, il est aussi du rôle du pharmacien de connaître les problèmes psychosociaux pouvant conduire à un échec du traitement ou à une mauvaise observance. Dès lors, il paraît utile de signaler et les impacts quotidiens de la maladie ainsi que les bases thérapeutiques et les nouvelles perspectives.

Partie I :
**Histoire de l'épilepsie et de la découverte du système nerveux
central**

Chapitre I : De la Préhistoire jusqu'au XIX^{ème} siècle

I- La Préhistoire

1) Précisions

a - Repères chronologiques :

Pour plus de clarté, cette partie s'attachera à ce que l'on connaît d'*Homo sapiens sapiens*, dont le règne fut complet à partir de – 30000 ans avant notre Ère. De même, la Préhistoire s'arrête conventionnellement avec l'apparition de l'écriture en Égypte 3000 ans avant notre Ère. Ces temps longs sont valables pour la partie Européenne (les civilisations orientales avaient déjà vu le jour) et se décomposent en plusieurs périodes, à savoir et chronologiquement le paléolithique, le mésolithique et le néolithique eux- mêmes subdivisés en sous- périodes. Un qualificatif général de « préhistoire » nous permettra de décrypter ce que nous savons au sujet de la médecine, de l'épilepsie et du cerveau, tout en sachant bien qu'il est trop général pour satisfaire l'anthropologue ou l'historien

b- Sources :

Par définition, les sources ne sont pas écrites et c'est seulement par examen de restes humains ou de « momies » exceptionnellement conservées, voire d'outillages découverts et en imaginant le continuum de la pensée des civilisations les plus anciennes que l'on peut imaginer la représentation du corps, de la médecine et des thérapeutiques de cette préhistoire. Ces sources ont l'avantage d'être nombreuses puisque cette époque correspond également aux premières représentations religieuses et symboliques, d'où l'inhumation de tombes et d'ornements funéraires, d'amulettes, de trophées guerriers etc.. L'anthropologie a permis certaines conclusions assez riches quant aux connaissances relatives à ces temps reculés.

2) La culture préhistorique

a- Le crâne

Comme nous le verrons plus tard, le crâne a été une partie considérée comme mineure du

point de vue vital par les Égyptiens ou certains Grecs tels Aristote par exemple [52]. Or, l'époque préhistorique y a accordé une considération particulière : trophées, amulettes ou crânes richement décorés de cette époque semblent mettre en évidence les représentations symbolique et religieuse que l'Homme préhistorique accordait à cette partie du corps. La décoration posthume de certains crânes ou certaines amulettes crâniennes évoquent un culte des morts, d'autres séries de crânes évoquant plutôt un trophée guerrier. Certaines traces présentes [9,36] et étudiées -notamment par Broca - montrent également que soit par rites, soit par thérapie, le crâne in vivo peut être la source de diverses interventions[29]

b- Les premières traces de médecine et de chirurgie

La découverte en 1991 d'Ötzi dans les Alpes Italiennes montre l'intérêt que l'Homme préhistorique accordait à sa santé : cette découverte scientifique a permis entre autres de découvrir plusieurs indices quant aux thérapeutiques de l'époque. Cet homme du paléolithique supérieur souffrait d'arthrose et en regard étaient placés des tatouages par exemple. De même, on attribue aux champignons qu'il transportait certaines vertus curatives contre la vermine. Par rapprochements, d'autres sources appartenant à d'autres géographies (Chine, Inde, Irak, Égypte, Arctique...) ont montré l'importance de diverses scarifications à des fins médicales comme le tatouage, la cautérisation, la puncture [57]. On peut également constater avec un certain intérêt que les tatouages « curatifs » sont à proximité de points d'acupuncture chinoise. Ce faisceau d'indices confirment que, si l'Homme préhistorique a eu une conception et des rituels funéraires, signe d'une capacité d'anticipation, il a également toujours eu une conception de la Santé et a employé des remèdes divers et variés pour la restaurer et se soigner.

Il en va de même pour la chirurgie : un rapport de l'INRAP [36] a ainsi pu démontrer la visée curative d'une amputation au niveau de l'humérus d'un sujet blessé à l'avant-bras. Ajoutons que la cicatrisation osseuse permet d'affirmer que le sujet a survécu à son amputation. Cette opération spectaculaire a été datée entre -4900 et -4700 avant J.C. en France et reste rare mais atteste de la présence d'une vraie médecine néolithique, assez loin de l'image populaire et rustre de l'Homme préhistorique.

c- La neurochirurgie

De cette époque pourtant, les principales interventions chirurgicales dont il reste des traces

sont les trépanations. Leurs réalisations *in vivo* comme dans le cas de l'amputation ont pu être prouvées du fait de la cicatrisation osseuse. Plusieurs explications ont été proposées et restent possibles : il paraît probable que ce soit de la chirurgie rituelle : il a été trouvé ainsi au Nord de l'Afrique des crânes datant de l'époque Magdalénienne [29] (Paléolithique Supérieur, de – 14000 à – 9500 avant J.C.) dont les incisives avaient été enlevées. L'autre particularité de ces crânes étaient qu'il s'agissait de crânes des 2 sexes mais de sujets âgés d'environ 12 à 13 ans. De même, la trépanation étudiée par Broca [9] a été réalisée sur un enfant. Ces différents stades de la vie peuvent évoquer une chirurgie rituelle.

Une autre hypothèse ne niant pas la première et communément acceptée par les historiens est la chirurgie crânienne curative : comme dans beaucoup de civilisations et jusqu'à très tard, des maladies comme l'épilepsie, les convulsions, les migraines, la folie... ont été attribuées à un démon possédant le crâne de l'individu : il s'agissait donc de pratiquer une brèche afin que ce mauvais esprit sorte du crâne du malade.

3) Conclusion

Malgré le manque de certitudes et leurs durées relativement longues ainsi que leur ubiquité, on peut constater deux points que l'on ne retrouvera pas forcément dans l'Histoire :

Le crâne a toujours eu une valeur symbolique qu'elle soit rituelle, religieuse ou thérapeutique et pouvait faire l'objet d'interventions relativement lourdes *in vivo*. Ces trépanations ou autres interventions au niveau du crâne sont caractéristiques de la préhistoire et notamment du néolithique mais disparaissent dans les temps qui suivent, au profit de tatouages, scarifications, cautérisations, pratiques beaucoup moins invasives.

Quant aux crânes, les premiers cultes historiques tendaient à l'oublier du moins religieusement et préféraient voir dans le cœur la source de l'homme (bien que son intérêt thérapeutique n'ait jamais été vraiment négligé)

La vision des maladies nerveuses et notamment de l'épilepsie a, pour sa part, très peu progressé : l'idée de possession par un démon du malade est resté longtemps ancré dans la vision religieuse. Il en va ainsi plus généralement de toutes les maladies mentales où le prêtre prend le pas sur le médecin.

II- La Mésopotamie : [42,47,59]

C'est dans ce territoire que les premiers témoignages concernant l'épilepsie nous sont

parvenus. Sur le territoire de l'actuelle Irak correspondant historiquement à Babylone, les premières tablettes Akkadiennes mentionnent les crises d'épilepsie et sont toujours étudiées : plusieurs tablettes témoignent du relevé clinique mésopotamien de la crise d'épilepsie et ses différents caractères. Indépendamment des événements historiques, les tablettes babyloniennes citées couvrent une période préhellénique allant de 1780 avant J.C. (code Hammourabi) à une époque nous rapprochant de l'Antiquité occidentale (VII^{ème} siècle avant J.C). Le relevé clinique reste précis sur beaucoup de points et on le retrouve dans plusieurs tablettes akkadiennes. Les interprétations par contre restent mystiques : originellement l'épilepsie proviennent des divinités, en particulier de *Sin* le dieu de la lune. Plus tard, d'autres tablettes montrent l'origine toujours surnaturelle de l'épilepsie en impliquant différents Dieux. A ce titre l'*ashipu*, qui a un rôle non clairement défini entre le théologien et le médecin (médecin exorciste), et l'*asu* le « vrai » médecin peuvent intervenir indifféremment à l'aide de la même pharmacopée (*l'asu* est aussi l'apothicaire)¹. La maladie quant à elle, selon l'âge de survenue ou la période de survenue provient de démons différents : cette attribution à différents démons est classique dans l'Antiquité mais montre un des points fondamentaux de la maladie : son polymorphisme est d'ores et déjà connu tout comme que ses prodromes, les divers caractères qu'elle peut prendre ou les différents âges touchés. De même la présence du démon qui reste et observe le malade après la crise témoigne des manifestations inter-ictales ; notamment les psychoses épileptiques étaient connues et ont été décrites également à cette époque. D'autres traits psychiatriques de l'épilepsie ont par ailleurs été pris en compte comme l'anxiété, le côté paranoïaque et même certains paramètres ou les troubles de l'humeur comme l'hyposexualité (D'après Reynolds in [59,60])

Cette période Mésopotamienne est également le début d'une grande constante de l'épilepsie : elle entre dans le cadre législatif et porte les premières restrictions de la personne épileptique : le code Hammourabi datant de 1780 avant J.C. interdit le mariage, ne garantit pas la valeur du témoignage d'un épileptique devant un tribunal et permet l'annulation de contrats d'achats d'esclaves en cas d'épilepsie débutant dans les 3 mois après l'achat. Bien que pauvre sur le plan thérapeutique, le soin relevant plus de la thaumaturgie que d'autres pharmacopées pourtant fort riches, les témoignages de ces tablettes restent les plus anciennes traces de ce qu'a pu être l'épilepsie : avant d'être un cas médical, un problème de stigmatisation et de « mauvais œil » sur le ménage ou l'entreprise commerciale. Cette 1^{ère} vision documentée de l'épilepsie, tend ainsi malgré l'œuvre d'Hippocrate ou de Tissot par exemple, donne le ton de ce que représenteront l'épilepsie et son ressenti négatif dans toutes les civilisations et ce, jusqu'à l'heure actuelle.

¹ p.22 in [56]

III- L'Égypte Antique

L'Égypte antique représente une Histoire bien connue et manuscrite avec ses célèbres hiéroglyphes. De plus la momification des sépultures nous donne d'autres indices « médico-légaux » quant aux pratiques ayant eu cours. Plusieurs papyrus découverts intéressent la médecine notamment sur les plaies à la tête et les traumatismes crâniens ainsi que le papyrus chirurgical d'Edwin Smith et également le papyrus d'Ebers, dont le principal sujet est la médecine. A défaut de caractériser l'épilepsie avec autant de précision que dans les textes Babyloniens, les écrits égyptiens témoignent d'une certaine maîtrise du crâne humain : plusieurs relevés anatomiques mentionnent la « moelle du crane » ainsi que le cortex cérébral et ses circonvolutions ressemblant à un métal mou. De même, il est fait état des méninges sous le terme de sacs entourant le cerveau et l'existence d'un liquide. Physiologiquement, la controlatéralité et les conséquences à distance des blessures entre blessures crâniennes et paralysie du coté opposé sont connues. Ces papyrus écrits à diverses époques témoignent de la connaissance du rôle qu'a le cerveau dans différents symptômes observés : plusieurs cas sont cités qu'il s'agisse d'hémiplégie, d'aphasie, de surdité. D'après les pratiques Égyptiennes de l'époque, le papyrus d'Edwin Smith témoigne du mauvais pronostic de l'aphasie par exemple : la traduction classe la blessure (fracture temporale) comme « à ne pas soigner » D'autre part, les thérapies étaient de même qu'à Babylone empreintes de mythologies où le prêtre et la prière officiait avec diverses plantes ou graisses animales.[52]

Enfin, préfigurant sans doute la théorie des humeurs, la médecine Égyptienne s'ancrait dans sa géographie fluviale : tel le Nil, la bonne santé provenait d'une circulation ininterrompu de petits canaux, les *metûu* selon un schéma complexe qu'on peut assimiler aujourd'hui à diverses structures (vaisseaux, tendons, nerfs) Ces *metûu* avaient comme destination principale le cœur siège de l'âme et de l'intelligence. La maladie était assimilée à une mauvaise circulation au sein de ces *metûu* du fait de l'excès par exemple : la saignée ou la purgation étaient les principales interventions pratiquées dans un contexte où le médecin était plutôt observateur et l'essentiel des soins passait par le prêtre. Une autre preuve de l'importance du cœur au détriment du cerveau a été donnée par Hérodote, un Historien grec contemporain de cette époque : le cerveau est extrait lors de la momification par une ouverture à la base du nez. Le crâne est comblé par de la résine et des bandages et la procédure préfère mettre en avant d'autres organes en particulier le cœur mais aussi le foie ou les viscères.[52]

Peu d'échos à ce jour ont été fait sur l'épilepsie dans les papyrus médicaux cités ou alors ils sont toujours controversés [1]. Quoiqu'il en soit, une hypothèse laisse à penser qu'une lignée

de pharaons dont certains sont célèbres tels Akhenaton, ou Toutankhamon auraient eu une épilepsie focale temporale caractérisée par des troubles somato sensoriels et certaines composantes psychiatriques ayant eu une influence sur la politique menée pendant leur règne. L'auteur de l'hypothèse rapproche ainsi les hallucinations en particulier religieuses et le zèle qu'on leur connaît dans ce domaine par exemple : Akhenaton a ainsi « inventé » le monothéisme Égyptien suite à des visions. Thoutmosis IV, son grand père a eu une prophétie divine quant à son règne comme futur roi d'Égypte lors d'un repos « au milieu du jour » formule que l'on retrouve également dans les stèles babyloniennes traitant de l'épilepsie. De même, certaines caractéristiques physiques et morphologiques comme l'hypogonadisme (pas forcément évident dans toute la lignée) ou la gynécomastie, les déformations osseuses, prouvés par les représentations de ces pharaons font penser à l'auteur à un syndrome d'épilepsie focale et familiale héréditaire, conforté par diverses données en particulier leur mort précoce (18-20 ans pour Toutankhamon) ou par exemple le crâne rasé qu'il arborait pouvant faire penser à une atteinte neurologique et son traitement.

IV. La Grèce Antique

1) Hippocrate et sa légende [28,32]

Un grand moment dans l'histoire de la médecine et de l'Épilepsie en particulier est le siècle ou du moins la naissance d'Hippocrate 460 ans avant notre Ère Il est actuellement toujours considéré comme le père de la médecine et ses travaux, s'ils ne sont plus reconnus en tant qu'ouvrages médicaux de référence restent un important témoignage des pratiques médicales ayant eu lieu dans l'Antiquité et même au delà, les savoirs médiévaux étant inspirés directement des sources antiques².

Issu d'une famille se revendiquant de la lignée d'Asclepios, la divinité grecque de la médecine (comme beaucoup de familles de médecins à l'époque), Hippocrate (-460 à -375 avant J.C.) hérite d'une importante et longue charge familiale de médecin. Couronné de succès dans son île, il part ensuite en Grèce et Thessalie où il meurt (Cos était rattaché à la confédération Athénienne). Très vite porté en héros à partir de légendes plus ou moins confirmées par ses écrits, il a fondé l'école de Cos au sens ancien du terme, à savoir la perpétuation d'un savoir séculaire dans un cadre familial ainsi qu'à quelques disciples. Le serment d'Hippocrate était d'ailleurs à l'origine prêté par les disciples pour promettre la fidélité voire les finances

² p. 30 in [28]

nécessaires à leur maître.

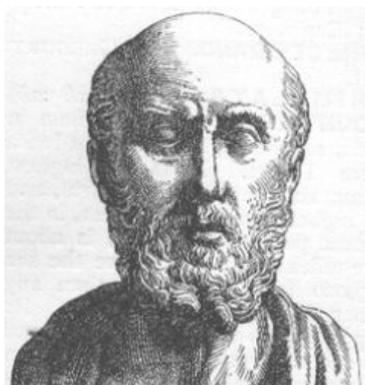


Illustration 1: Hippocrate de Cos d'après une gravure du XIX^{ème} siècle

Son départ de Cos et son parcours itinérant en Thessalie, voire les légendes- en partie documentées- lui permettant le suivi des épidémies en particulier au sein des civils et ses refus de soins aux barbares ont contribué à forger sa légende. En rivalité avec l'école d'Asclépiades de Cnide (à l'origine des *sentences Cnidiennes*) parfois vive, Hippocrate a pu passer plus facilement à la postérité pour plusieurs raisons : d'un enseignement familial, il a considérablement élargi le nombre de disciples (moyennant finances) ayant contribué à populariser et « internationaliser » sa réputation. Cette notoriété est notamment reconnue par Platon (- 429 à – 348 avant J.C) qui vante l'école de Cos. De plus, son voyage en Thessalie lui a permis d'étendre sa renommée propre au-delà de son périmètre Athénien. Enfin, l'île de Cos a été récupérée par la suite par Alexandrie et la collection Hippocratique a pu y être pérennisée : elle est une des bases de l'école d'Alexandrie. Aristote (-384 à -322 avant J.C.) la mentionne notamment, puis plus tard, Celse (I^{er} siècle) , Galien (130- 200) et bien d'autres Cette légende repose aussi en partie sur la collection Hippocratique, à savoir une soixantaine de volumes qui nous sont parvenus intacts et qui restent une référence de l'école de Cos. Ils constituent le premier traité médical occidental considéré comme tel, malgré l'antériorité des *sentences Cnidiennes*. Au delà du traité purement médical, c'est la démarcation entre médecine et philosophie, le rôle du médecin, la place de l'homme et de la maladie dans la nature qui sont formalisés dans cette œuvre avec en particulier, un refus de la magie dans l'art médical : c'est ainsi qu'Hippocrate est vu comme l'inventeur de la médecine rationnelle. Toute la collection n'est pas issue d'Hippocrate et même probablement bien peu nous arrive de sa main. Aristote attribue par exemple certains passages à son gendre et de toute façon, le

volume des écrits et son activité connue prouve qu'il y a bien plusieurs plumes contemporaines d'Hippocrate ou non. Hors débats d'experts sur l'auteur d'origine, elle est néanmoins considérée comme la source privilégiée de la pensée Hippocratique et de l'école de Cos.

2) La théorie des humeurs

Hippocrate explique le malade par un équilibre d'humeurs, au nombre de quatre, en équilibre chez chacun d'entre nous. Ces quatre humeurs ont plusieurs correspondances telles les quatre éléments, les quatre points cardinaux, les quatre saisons, les quatre âges de la vie³...

L'équilibre de ces quatre humeurs circulantes est appelée la crase et répond à toute la physiologie de l'organisme. La maladie est une rupture de l'équilibre dans ces humeurs et il appartient au médecin d'une part d'observer essentiellement, d'autre part d'agir raisonnablement et dans la mesure de ses moyens au rétablissement de l'équilibre, la crase étant l'état naturel auquel on reviendra. C'est la fameuse règle du *primum non nocere*. Du reste, s'il est établi que la partie du corps Hippocratique correspondant à la chirurgie est bien contemporaine d'Hippocrate, on comprend mieux le rôle essentiellement d'observation qu'il attribue au médecin mais également plutôt de diététicien et d'organisateur qu'il attribue au médecin : il ne s'agit plus de soigner à tout prix le malade mais de comprendre la maladie, le déséquilibre qui la provoque et de créer les conditions favorables selon le tempérament du malade et ses divers équilibres particuliers pour accompagner la guérison. Cette théorie humorale est issue de la Grèce antique et a été déterminée telle quelle par Empédocle, un philosophe qui s'est inspiré de l'école de Pythagore. C'est une théorie bâtie au fur et à mesure, par l'apport successifs de divers philosophes et civilisations et que la Grèce a formalisée en tant que base de la médecine : Cette information, loin d'être neutre, va déterminer toute la médecine des siècles à venir en Occident.

3) De la maladie Sacrée [32;28]

De la maladie Sacrée est un ouvrage de la collection hippocratique traitant de l'épilepsie : la maladie était alors considérée comme sacrée car ayant une origine divine, tout comme nous avons pu le voir pour Babylone. Elle est d'ailleurs dans la mythologie Grecque, assignée au mal d'Hercule, qui selon la légende aurait été atteint de la maladie sous une forme focale complexe et mis en scène par Euripide dans les moments de « folies » épileptiques. Sans

³ . p .27 in [52]

transition, de la maladie sacrée est intéressant à plusieurs titres :

- C'est un ouvrage assez virulent et dont l'introduction dit en creux le sort qu'on réservait aux épileptiques ainsi que les « principes » appliqués pour les soigner
- Il propose une physiopathologie humorale originale justifiant la maladie
- Hippocrate énonce clairement ce qui reste aujourd'hui la base de l'épilepsie : c'est une maladie du cerveau qui est à considérer comme un organe comme un autre.

Hippocrate ou l'auteur du texte (remontant à la seconde moitié du V^{ème} siècle avant J.C.) dénonce fermement le charlatanisme qu'il a pu constater dans le traitement des épilepsies. Constatant de prime abord le spectaculaire de la maladie, il moque les diverses origines qu'on lui attribue ainsi que toutes les contre-indications que divers mettent en avant, comme l'interdiction de bains, de mettre une main l'une sur l'autre, le port de vêtements noirs, la consommation de viande, de certains poissons etc... et l'invocation de différentes divinités selon la clinique de la crise et partant, une influence sur le pronostic ou la thérapie :

« ils purifient les personnes atteintes de la maladie avec du sang et autres choses de ce genre, comme si c'était des gens ayant quelque souillure, des scélérats, des individus frappés d'un charme, ou ayant commis quelque action sacrilège »

Le but du charlatan est clair : soit la crise est auto limitée (idiopathique) et il est le mage qui l'a guérie, soit le malade décède et l'origine divine est ainsi justifiée. Cette situation est tournée en dérision par Hippocrate notamment à travers l'exemple des Libyens qui devraient être tous épileptiques si la chèvre était un vecteur de la maladie comme il est fréquemment avancé.

Il propose pour sa part une explication en rapport avec le principe des quatre humeurs : L'épilepsie est une maladie du tempérament dit phlegmatique en rapport avec le phlegme, ou pituite, fluide associé au cerveau et correspondant à la vieillesse. D'après lui, il s'agissait pour le cerveau de se purger suffisamment en phlegme. Ce phlegme pouvait être excédentaire du fait d'une mauvaise purgation in utero ou d'une « fonte » d'une partie du cerveau empêchant la bonne purgation du cerveau. Trop de phlegme emprisonne l'air et s'ensuivent les conséquences convulsives et l'écume aux lèvres ainsi que la divergence des yeux ; l'air enfermé dans le corps essaie de sortir et agite cerveau et membres, tandis que l'écume vient des poumons vides d'air qui se purgent. Cette théorie d'un mauvais débit du phlegme peut expliquer également les morts subites puisque vecteur de froid, la trop grande quantité de phlegme coagule le sang. Au contraire, une quantité raisonnable de phlegme qui se disperse lentement dans le sang entraîne une reprise de conscience. Chez les enfants, la taille des veines évacuant la pituite peut provoquer la mort ou des anomalies de développement

favorisant par exemple une déformation physique ou une faiblesse générale. Chez l'adulte au contraire, la taille des vaisseaux étant maximale, l'épilepsie a peu de conséquences du fait de la bonne dispersion du phlegme excédentaire. Les dangers de l'épilepsie s'accroissent avec la vieillesse du fait de la disparition de la « force » et de la chaleur du sang, plus « froid ». Puis viennent les explications climatiques de l'épilepsie selon le vent. Il ne révolutionne pas la thérapie si ce n'est en confortant le rôle du médecin en tant que maître du « régime » au sens large sachant quel vent, quel aliment, quel état d'esprit doivent être donnés au malade afin d'inverser les flux que nous venons de voir. Mais il réfute l'intervention divine qu'il cantonne dans les phénomènes climatologiques habituels : certains autres volumes de la collection hippocratique proposent même d'intégrer aux régimes des malades la prière et même ce volume parle de temple et de sacré dans l'expiation. Ceci pourrait paraître paradoxal : mais d'une part se faisant, il permet de dénoncer le mysticisme des charlatans et renverser le rôle d'impie. D'autre part, il faut se souvenir que l'ensemble de l'œuvre hippocratique a été écrite à plusieurs mains et que cette nécessité de prier pour le malade (épileptique ou autre) peut être vu soit comme une contradiction de plusieurs auteurs, ou comme un cadre apaisant et serein, expiatoire, bénéfique au malade qui correspond à sa volonté de ne pas entretenir la maladie par la honte du malade qui pressent la crise.

Enfin, Hippocrate propose une médecine rationnelle remettant en cause l'idée de divinité, et attribuant des facultés intellectuelles, mnésiques, d'humeur au cerveau là où les traditions médicales antiques faisaient agir le cœur. Ce constat n'est pas neutre et sans doute trop précurseur pour son temps, toute une partie de la doctrine Hippocratique a été rejetée : la médecine rationnelle et les querelles médicales entre Cnide et Cos ne doivent pas faire oublier que la médecine avait été, était et est restée avant tout religieuse, notamment pour les maladies invisibles telles les maladies de l'âme.

4) L'apport mitigé d'Hippocrate

Grands polémistes et plumes médicales de la théorie des humeurs, les auteurs hippocratiques ont bien sûr apporté une pierre à l'édifice de la Médecine et de son histoire telle qu'on la connaît et en particulier sur l'épilepsie où les théories avancées quoi qu'inefficaces apparaissent résolument modernes. Ceci dit, si le pavé dans la mare semble bien être contenu dans *De la maladie sacrée*, c'est oublier le contexte de l'époque. Le V^{ème} siècle avant J.C. a vu un certain rationalisme se mettre en place dans divers domaines, d'autres grands noms grecs ont succédé et ont peu ou prou modifié les théories d'Hippocrate. Ainsi , Aristote et

Démocrite préféraient voir les désirs et les émotions au niveau du cœur, contrairement à Hippocrate qui situait tout au niveau du cerveau. De même, certains philosophes Empédocle notamment, faisait siéger l'ensemble du comportement au niveau du cœur comme on l'a vu chez les Égyptiens. Ainsi, la médecine rationnelle Hippocratique est facile à juger postérieurement, notamment quand il devine le rôle du cerveau, notamment quand il est le premier à démystifier l'épilepsie mais ce serait omettre le contexte : la société a depuis longtemps choisi comment traiter les malades en particulier les épileptiques qui pressentent la crise et se cachent par honte. La médecine à l'époque d'Hippocrate, et même après Hippocrate, reste mystico- religieuse. Ce phénomène⁴ culmine et atteint son apogée au IV^{ème} siècle avant J.C. soit après la collection Hippocratique et l'apogée écrit de la médecine rationnelle. Des stèles ont été retrouvées témoignant des guérisons miraculeuses qui se sont déroulées à Epidaure : le malade dormait dans le temple attendant que la divinité lui apparaisse en rêve et le guérisse. Cette mode a donné naissance à une pièce de théâtre d'Aristophane [15].

Ainsi, si Hippocrate a fait une œuvre utile notamment sur l'épilepsie, et sur quelques principes en particulier de clinique et d'éthique, nous sommes bien loin d'avoir une vision complète de la médecine Grecque, notamment pour les maladies diverses telles l'épilepsie. La collection Hippocratique est simplement une grande base de données sur les pratiques de l'époque et a servi de départ à de nombreux autres écrits pour des médecins.

D'autre part, n'étant pas le seul scientifique de l'époque et ayant été succédé par quelques noms prestigieux tels Platon, Aristote par exemple, son savoir bien que conservé notamment grâce au corps Hippocratique, s'est trouvé aménagé, modifié, ré arrangé par ses successeurs. Ainsi, c'est Galien qui, sept siècles plus tard, remit au goût du jour la théorie des humeurs y ajoutant le pneuma d'Aristote dont la meilleure interprétation serait le souffle vital coordonnant pensées, âme et mouvements etc selon diverses physiologies.

V- L'époque Romaine :

C'est également une époque importante pour l'épilepsie dont les témoignages peuvent sembler paradoxaux. D'une part, l'épileptique est méprisé, divers chroniqueurs et pas seulement médecins témoignent de la crainte qu'il inspire : les crises comitiales telles que sont définies les crises tonico cloniques viennent étymologiquement de la période des comices Romaines (élections des magistrats de la ville) : ces cérémonies prenaient fin immédiatement si un des participants était pris de convulsions. Elles ne reprenaient qu'après expiation

4 p.40 in [28]

publique semblables au passage Hippocratique cité plus haut. Ainsi témoigne Pline l'Ancien (23-79) : « *tandis que la foule regarde, les épileptiques boivent le sang des gladiateurs, chose horrible à voir quand bien même les bêtes sauvages le font dans l'arène* ». [74]. Le rejet de l'épilepsie et cette volonté d'humiliation viennent paradoxalement du fait qu'il est perçu comme maudit et irréversible pouvant par exemple porter préjudice à un vote. De même que l'épileptique se tache, il entache également la communauté qui l'englobe : Arétée de Cappadoce (I^{er} siècle) [15] témoigne du sentiment général « *la vue d'une crise est dégoûtante et sa fin encore plus avec évacuation spontanée des urines et des matières* », il a clairement identifié les épilepsies photosensibles provoquées en fixant « *le courant d'une rivière ou une roue que l'on tourne ou bien un sabot que l'on fait pirouetter* ». A la fin de la crise, les malades sont « *les membres roués, sans force, la tête pesante, pâles, tristes humiliés et par ce qu'ils viennent de souffrir et par la honte que leur cause un tel mal* ». De même, la contagiosité de la maladie est crainte [35] : l'épileptique ne peut pas partager sa vaisselle avec une personne saine et la coutume veut qu'on crache devant lui pour conjurer le mauvais sort. Un autre témoignage [15] est celui de Serenus Sammonicus expliquant la comitialité : « *Il y a un mal qui frappe subitement et qui précisément tire son nom de ce qu'il est cause que les suffrages les plus justement acquis peuvent nous être retirés. C'est lui, c'est ce mal affreux qui rompt l'assemblée du peuple en lui imprimant une tache hideuse* » Nous sommes donc, là aussi loin de la médecine rationnelle prônée par les hippocratiques et qui peuvent laisser penser le sort réservé aux épileptiques dans le civil. Celse, grand médecin Romain, semble même prescrire les recettes qu'Hippocrate lui-même moquait : « *ils devront en outre éviter, le soleil, le bain, le feu, tous les échauffants, ainsi que le froid, le vin, les plaisirs de l'amour, l'aspect des précipices et tous les objets effrayants, le vomissement, la fatigue, les inquiétudes et le souci des affaires* ». En outre, saignées, purgation à l'hellébore noire, frictions à l'huile, diète stricte jusqu'au 3^{ème} jour post ictal, rasage de tête... sont préconisés.

En plus de la méfiance sociale, l'épileptique est donc soumis à rude épreuve du point de vue de la thérapie. Néanmoins, on retrouve chez ces médecins latins une certaine connaissance de la maladie : Dans le même ouvrage le même Celse [16] définit les épilepsies infantiles qui cèdent à l'adolescence, l'absence de convulsions de certaines crises, la mort possible et le coté spontané de la rémission. De même, le célèbre Galien de Pergame, disciple théorique d'Hippocrate (ayant notamment comparé les écrits Cnidiens et ceux de la collection Hippocratique) : si globalement, il parle peu de l'épilepsie, il considère que le cerveau est bien le centre de l'intelligence et définit l'aura épileptique chez un jeune homme dont l'épilepsie apparemment focale s'empare de la jambe avant sa généralisation [47]. Sans trop s'avancer sur

le traitement, à base de diète, de saignées et de purges semblables à celles d'Arétée de Cappadoce, il fait mention également de remèdes plus particuliers à la limite du mysticisme : *« je sais que certains ont guéri l'épilepsie et l'arthrite dans de nombreux cas en prescrivant un breuvage d'os calcinés ; les patients ne sachant pas ce qu'ils buvaient auquel cas, ils auraient eu des nausées »* . Dioscoride (40- 90) auteur d'une première pharmacopée *De materia medica* mentionne également la valériane, l'hellébore noire, la moutarde comme utilisés traditionnellement dans l'épilepsie [74]. D'autres ingrédients à propriétés moins « scientifiques » étaient également utilisés tels les foies d'âne ou le sang de belette, plus en vertu de leurs caractères magiques que pour une réelle efficacité (à la différence de l'hellébore pour les purgatifs ou de la valériane encore utilisé de nos jours pour ses propriétés anxiolytiques).

Les écrits de la période latine sur cette maladie, bien que ne constituant pas une entité particulière mis à part ceux d'Arétée de Cappadoce, sont nombreux et divers et pas seulement médicaux : tout comme dans l'Égypte Antique, c'est une maladie ambivalente car elle touche aussi bien le paria ou ceux destinés à le devenir notamment par les expiations publiques, que les plus grands. Ainsi, le célèbre Jules César (-100 à – 44 avant J.C.) aurait été épileptique : ce n'est pas sans rappeler l'épilepsie d'autres personnages tels Hercule déjà évoqué plus haut voire Alexandre le Grand [41,50]. Cette caractéristique de l'épilepsie a totalement été éludée par Hippocrate : si la maladie divise sur plusieurs points, et laisse une impression de rejet du paria, il faut néanmoins mentionner le côté paradoxal des doctrines : Galien, en continuateur d'Hippocrate, attribue au cerveau les facultés intellectuelles et avec quelques médecins romains voient dans l'épileptique une future incapacité mentale.

VI- Conclusions sur l'Antiquité

L'époque Antique est ainsi richement documentée de plusieurs textes concernant l'épilepsie : d'importants progrès ont pu être faits grâce à Hippocrate, Galien et bien d'autres tels Arétée de Cappadoce par exemple. Il faut néanmoins noter que la médecine reste balbutiante et que peu a été fait dans le domaine de l'épilepsie : le rôle du cerveau est par exemple pressenti par Hippocrate puis nié par Aristote au profit du cœur pour enfin être encensé par Galien du fait de l'expérience de trépanotomie. Le même Galien utilise par contre les humeurs Hippocratiques comme le pneuma Aristotélien. De même, Arétée de Cappadoce s'est intéressé de près aux épilepsies décrivant avec précision les épilepsies photosensibles notamment, mais inventant des procédés fantaisistes telles certaines inhalations (la pierre de

jais notamment) pour pronostiquer le caractère épileptogène d'un esclave. La chirurgie n'est pas non plus oubliée dans le traitement prôné par Arétée s'autorisant les trépanations avec cautérisations des plaies : on retrouve d'autres traces de cette « chirurgie » avec les scarifications que peut recommander Soranos [75].

Les connaissances médicales de l'époque sont ainsi plus devinées et issues d'observations parfois erronées mais ont laissé la place à d'importants traités et ouvrages qui vont conditionner la future médecine Occidentale, mais aussi Arabe dans le sens où la civilisation musulmane restaurera et adaptera les anciens savoirs Gréco-romains. La situation de l'épileptique reste toutefois ancestrale : on y retrouve les opérations chirurgicales pré historiques comme le mauvais œil divin, des croyances populaires et la médecine est loin d'être unifiée entre cette somme hétéroclite de connaissances, de théories, de spéculations, de croyances et de divinités. On remarque que la dimension sociale et légale du malade n'est pas exclue : il y a toujours une valeur législative de l'épilepsie que ce soit chez les Grecs, où les lois de Platon (pourtant admirateur d'Hippocrate) préconisent d'exclure les esclaves épileptiques ou de se les faire rembourser si la crise d'épilepsie se déclare tôt après l'achat. De plus, les coutumes Romaines que ce soit vis à vis des comices ou des crachats confirment la place de paria réservé à ses malades. Malgré tout, l'ambivalence reste de mise quant aux cas particuliers : Après tout la maladie est essentiellement vue comme masculine (son alter ego féminin étant l'hystérie⁵) et s'accommode d'exemples brillants comme Hercule, Alexandre le Grand ou César. Cette dichotomie du traitement social du malade se retrouve dans les interprétations médicales de l'époque certains rapprochant l'épileptique du génie, d'autres le considérant comme inapte intellectuellement. Plus que le statut de l'épileptique, l'ensemble de ses considérations est important puisque durant le Moyen-âge occidental, les écrits et théories antiques seront les références absolues. De même le principe d'empilement des connaissances et de coexistence de différents modèles perdurera en rajoutant la dimension Biblique pour créer une synthèse médicale officielle et admise par l'Église.

VII- L'Ère chrétienne : une nouvelle donne médicale et sociale

Sans surprise, la Christianisation progressive de l'Europe va remplacer et faire évoluer les savoirs antiques. Les adaptant au goût du jour et selon une lecture Chrétienne, les pas faits par la démystification Hippocratique mise en avant et pérennisée par les médecins Antiques vont périlcliter notamment dans le domaine de l'épilepsie.

⁵ p.33 in [67]

A l'origine de cette stagnation des connaissances, il y a d'abord un contexte politique qui joue à plein bien sûr. La chute de l'Empire Romain d'Occident se termine par de grandes invasions barbares, dont la culture en particulier l'écrit n'est pas la caractéristique civilisationnelle majeure. D'autre part, l'avènement du Nouveau Testament et d'une religion différente va faire dans une certaine mesure oublier les préceptes anciens : tout l'art de l'érudit médiéval va consister, plutôt que de perfectionner un savoir, à réunir le monothéisme issu de la Chrétienté et les savoirs païens : il s'agira de faire à une large échelle, ce qu'Hippocrate a fait dans *De la maladie sacrée* : se prémunir des possibles accusations d'hérésies ou d'athéisme dans un contexte très religieux. La déliquescence des connaissances caractéristique de cette époque essentiellement médiévale mais même post médiévale a fait parler de siècles de pénombre certains historiens de la médecine⁶.

La première remarque pour expliquer ceci provient du Nouveau Testament [11] lui-même : dans plusieurs Évangiles, le Christ lui-même guérit l'enfant de convulsions en ordonnant au diable de sortir du corps du possédé. Également, dans plusieurs autres épisodes bibliques, l'évocation de psychoses et de crises épileptiques (sans que jamais la maladie soit citée) font appel au Christ qui s'emploie à chasser le démon. [12] De même d'autres épisodes de la Bible évoquant Saint- Jean tendent à le relier au mal à travers diverses révélations démoniaques. Un autre Saint Jean peut évoquer l'épilepsie : Saint Jean le Baptiste est lié à un épisode où une foule danse jusqu'à la chute de fatigue, rappelant ainsi les convulsions. Qu'importe de quel Jean il s'agisse, il est ainsi devenu le Saint de référence pour l'épilepsie en France : Ainsi, le mal de Saint-Jean désigne l'épilepsie.



Illustration 2: *la transfiguration du Christ*, par Raphaël. un enfant épileptique est représenté dans le quart inférieur droit

6 Bariety et Coury cité par M. Webber *in* [74]

De même, les historiens de l'épilepsie se sont beaucoup intéressés à la conversion de Saint-Paul (8- 64), dans son chemin vers Damas : la référence à Satan fait évoquer la crise d'épilepsie et certains plaident pour une crise focale complexe avec hallucinations auditives et visuelles suivie d'une amaurose [12]. L'épilepsie est donc bien présente dans la liturgie Chrétienne mais d'un point de vue médical présente une régression vis à vis du rationalisme Antique. On peut d'ailleurs remarquer que le monothéisme Égyptien d'Akhenaton pourrait être comparé à cette conversion subite de Saint-Paul.

Malgré la libre interprétation de la Bible sur les apparitions diaboliques, les chutes touchant différents épisodes de la liturgie chrétienne, les textes sont plus clairs au niveau du traitement : il s'agit de d'esprits maléfiques de « *cette espèce là qui ne peuvent être chassés que par le jeûne ou la prière* ». Ainsi que le note V. Budrys, « *Jésus ne semblait pas être un habitué des textes d'Hippocrate* ».

Dans l'obscurantisme qui suit cette période, on peut remarquer plusieurs aménagements témoignant du caractère mystique qu'a conservé l'épilepsie : Grégoire de Tours (539-594) menace ainsi les couples impies s'adonnant à l'œuvre de volupté la veille du Dimanche d'une descendance paralytique, épileptique ou lépreuse. De même, F.O Touati cite l'épilepsie -entre autres « tares » (incontinence, puanteur...)- comme motif suffisant pour répudiation et interprète ces avenants aux lois séculaires et religieuses comme autant de protections vis à vis de la bonne santé de la descendance. Enfin, la castration des hommes épileptiques ou l'enterrement de femmes épileptiques enceintes témoignent de la terreur diabolique qui s'incarne à travers la maladie [66,15].

Nous sommes dans un contexte très général où la maladie est d'origine divine (punition) ou diabolique d'une part ; D'autre part, la transmission est crainte - notamment pour la lèpre- et induit des règlements particuliers pour toute une population atteinte- « lépreux, errants, ivrognes et luxurieux »- n'ayant par exemple pas accès à la ville et dont les pérégrinations dans les campagnes étaient signalés par la crécelle afin que la population se protège⁷.

La Chrétienté, malgré ses exemples ultimes n'a pas eu que des conséquences négatives sur l'épilepsie, en dehors du rejet du diable. Les notions de *caritas* et *d'infirmas*⁸ sont après tout centrales dans cette religion, et l'aide au prochain est une valeur qui a une place importante dans le culte catholique. De même, si ce n'est que bien plus tard que les distinctions se sont faites entre institutions sanitaires, l'hôpital moderne dérive des diverses institutions chrétiennes pour recueillir l'infirmes au sens large qu'il s'agisse du malade, de l'infirmes, du

7 p. 18-20 in [69]

8 p.151 in [28]

pauvre etc.. La communauté chrétienne se charge ainsi de guérir chaque malade par l'action bienfaitrice de Dieu à l'aide de diverses manœuvres. De plus, les rois réputés de droit divin soignent les malades : Ainsi une légende parallèle à celle de Saint-Jean raconte qu'Édouard d'Angleterre (1239- 1307) aurait donné son anneau à un mendiant faute de monnaie. Ce mendiant n'était autre que Saint-Jean. L'anneau toujours conservé à l'abbaye de Westminster guérit ainsi les épilepsies. Plus généralement l'idée populaire que les rois guérissent est mentionnée dans la quête de la Toison d' Or : les rois de France guérissent ainsi miraculeusement les écrouelles. De même les rois d'Angleterre soignent les épilepsies. On retrouve dans ses légendes le rôle de l'anneau dans différentes cérémonies mystico-religieuses consistant à réunir cinq pièces de six pence de cinq célibataires différents par exemple. De même l'époque était importante et les cérémonies se faisaient le vendredi Saint : les cinq pence étaient bénis chacun à leur tour dans cinq églises différentes et après prières répétées fondu en un seul anneau où étaient inscrits le nom des rois mages. Cet anneau médical était réputé souverain dans diverses maladies en particulier contre l'épilepsie. [15].

D'autres rituels visant à faire bénir par un prêtre une pièce dans l'eau bénite devant la croix puis à la remplacer par deux autres pièces suivis d'un rituel de sortie bien précis toujours le Vendredi Saint étaient censées protéger le malade de l'épilepsie.

Une autre forme de soins très populaire et facilement réalisables localement consistaient en des pèlerinages : celui de la Saint- Jean par exemple avec toujours un doute quant à sa justification : était il l'occasion d'un pèlerinage ou de fêtes traditionnelles du solstice ? De même, Saint Loup est associé à l'épilepsie pour avoir « rendu » épileptique un évêque jaloux qui maudissait sa tombe. L'ayant guéri après s'être excusé, il est également devenu un des noms de la maladie (cf. [73] : la maladie aux milles noms) et un lieu de pèlerinage possible pour l'épileptique. Comme le note C. Quétel « à chaque maladie, chaque partie du corps lésé, son saint guérisseur »⁹ Cette pratique a pour avantage de pouvoir rester locale, ou nationale ou internationale et de pouvoir être inépuisable, puisqu'il existe des Saints généralistes ainsi que pléthore de Saints spécialistes d'une maladie. Nous avons cité Saint- Jean avec une incertitude quant au Saint honoré sous ce patronyme, l'épilepsie est aussi la maladie de Saint- Paul en Irlande par exemple. De même, un pèlerinage connu et ayant donné naissance à l'époque moderne à un pèlerinage particulier est Saint Valentin : une relique confiée à des moines de Saint Valentin a été laissée en dépôt dans une église Alsacienne. La relique a attiré de nombreux épileptique du fait de la prononciation allemande (fallentes weh) de l'épilepsie, proche phonétiquement de « Falentine » prononciation Allemande de Valentin.

Cette église a laissé place à la fin du XV^{ème} siècle à une institution consacrée aux épileptiques.

9 p.60 in [56]

Ces pèlerinages ont l'avantage d'être plus ou moins longs et souvent à proximité : ils dispensent d'avoir un financement importants mais les recettes Antiques avec du sang de divers animaux, des os... sont toujours utilisés. De plus, ils entretiennent le réseau caritatif chrétien et permettent un contrôle sur un milieu proche de celui que dénonçait Hippocrate de charlatans et de sorciers.

Ce mysticisme ne doit pourtant pas faire oublier l'origine diabolique de l'épileptique : la crainte de la contagion et de souiller le sacré restait omniprésente et dans les premiers temps du Catholicisme, l'épileptique était considéré à part subissant un régime spécial, ne lui permettant pas la communion par exemple. Jusque tard dans le moyen âge voire pour longtemps encore, on a considéré l'épileptique comme contagieux puisque sa respiration était maléfique et qu'il pouvait contaminer de par son souffle. [35]

De même, si l'épilepsie venait du démon- et l'argument a beaucoup servi- l'Église a aussi retourné l'argument vis à vis de Jeanne d'Arc (1412- 1431) par exemple ou Sainte Thérèse D'Avilla (1515-1582) : les hallucinations qui peuvent condamner au bûcher peuvent par la suite apparaître comme autant de manifestations divines. Un épileptique est ainsi décrit par Augustin comme une séparation tranquille du corps et de l'âme, où pendant la crise, le prêtre allongé ne ressent rien. Cette description a été aussi attribué à Paul de Tarse, où l'épilepsie et les auras sensorielles et les hallucinations peuvent être vus comme une révélation : l'épilepsie peut donc servir à justifier bien des phénomènes pour l'Église : tantôt Christique, tantôt diabolique, elle a également une fonction de ségrégation entre l'impie qui a péché et le saint qui a eu une révélation. On retrouve cette fonction divine de l'épilepsie depuis l'Antiquité jusqu'après la Renaissance [22] D'un point de vue plus prosaïque, il a également permis au clergé de rester impliqué dans la médecine pour l'Épilepsie et d'autres maladies où les médecines de l'époque étaient impuissantes.

1) Le système médical médiéval

La médecine pratique était surtout empreinte de théologie complétée de textes anciens. Le Moyen- Age en particulier tardif s'est pourtant organisé autour d'Universités¹⁰. Cette organisation, sous contrôle étroit des autorités royales et ecclésiastiques contribuait à la formation des médecins d'alors selon des préceptes. La médecine Antique n'a pas disparu, elle s'est orientalisée avec les écoles d'Alexandrie ou de Bagdad. Dans le milieu médical byzantin, par exemple, des sources témoignent des croyances démoniaques populaires, mais les médecins et la haute sphère intellectuelle considèrent l'épilepsie comme une maladie [43]

¹⁰ p. 175 in [28]

selon la traditions Hippocratique. Cette culture n'a pas subi les assauts barbares qui ont conduit à la chute de Rome et ont laissé à Constantinople et dans les autres villes de l'empire Romain Oriental la culture Antique développée et enrichie des connaissances de l'époque. Plus tard, la conquête Musulmane et l'arrivée de médecins Arabes puis les échanges entre ces deux cultures ont assuré une continuité des connaissances à travers le bassin méditerranéen. Ainsi ont émergé certains célèbres médecins Arabes dont l'Europe occidentale commença à s'emparer des travaux au IX^{ème} siècle. Rhazès (865 -925), Averroès (1126- 1198) et Avicenne (980- 1037) sont parmi ces noms célèbres : s'inspirant des travaux latins et grecs de l'école d'Alexandrie ils ont parfait leurs connaissances scientifiques et en particulier médicale. Le plus connu est sans doute Avicenne¹¹, dont les travaux paraissent aujourd'hui comme relativement précurseurs : c'est notamment lui qui, à travers une interprétation personnelle Galéniste et Aristotélicienne, fait siéger le pneuma animal au niveau du cerveau comme circulant à travers les 3 ventricules cérébraux.



*Illustration 3:
Esquisse de Léonard
de Vinci, sur la
représentation
crânienne d'Avicenne*

Le *Canon* d'Avicenne décrit ainsi un cerveau capable de mouvements et des perceptions les localisant même au niveau des ventricules frontaux. Plutôt philosophe de formation, il faut cependant signaler qu' Avicenne s'exonérait de détails anatomiques et se voulait surtout un continuateur d'Aristote. Malgré tout, son œuvre fit grand bruit et a été favorablement accueilli en Europe notamment par Saint Thomas d'Aquin (1224- 1274) pérennisant ainsi les théories d'Avicenne. D'autre part, Arnaud de Villeneuve (1238- 1311), également érudit et traducteur d'Avicenne, put constater l'apport de Galien à l'œuvre d'Avicenne et d'Averroès. Cet échange

¹¹ p.41 in [52]

de traductions, d'apports personnels, d'érudition et de traductions a globalement peu apporté sur le plan scientifique si ce n'est qu'elle a apporté quelques idées relativement nouvelles. Elle a cependant eu l'avantage d'apporter un éclairage nouveau sur les textes anciens à une époque où le Moyen- Age commençait à s'organiser du point de vue culturel, en particulier autour des universités. D'autre part, les médecines Arabe et Byzantine n'ont rien apporté de réellement nouveau à l'exception de quelques médecins (Némésius d'Emèse au IV^{ème} siècle a ainsi proposé la localisation des fonctions cérébrales, idée reprise par Avicenne). Aussi paradoxal que cela puisse sembler, cela a facilité la ré-entrée de ces connaissances en Occident parce qu'elles étaient compatibles avec les idées de l'Église (qui ne possédaient que des textes anciens incomplets bien souvent et diversement traduits). D'autre part, elles ont permis un retour aux origines à savoir Galien et Hippocrate, qui bien qu'imparfaits ont permis le développement des premières universités.

L'apprentissage de la médecine au Moyen- Age est difficile et très hétérogène : enseignée en peu de centres, elle fait feu de tout bois, qu'il s'agisse de textes incomplets antiques, d'encyclopédies byzantines ou de commentaires de ces mêmes textes par des auteurs sporadiques. La première structure originale est l'école de Salerne : c'est elle qui à l'aide de divers traducteurs tels Constantin l'Africain (X^{ième} siècle) et maitres Salernitains va conditionner le devenir Universitaire et donc noble de la médecine la rattachant non plus à un art mécanique mais bien à une branche « supérieure » entre la logique et la philosophie et la physique. Le praticien devient donc un Universitaire érudit avec toutes les lacunes que cela comporte. Néanmoins, le développement d'Universités de médecine pourra se faire et l'Occident latin prendra sa tournure décisive vers la médecine de la Renaissance – aux cotés de la théologie et du droit, autres disciplines considérées comme « supérieures » et nécessitant donc des Universités. C'est ainsi que naquirent trois universités qui à proprement parler conditionnèrent la médecine Occidentale en Occident : Paris, Bologne et Montpellier. D'abord timide, l'enseignement universitaire du fait même de sa séparation avec les arts libéraux, est surtout théorique et le programme se résume à une série de textes lus et commentées par un maitre.

Peu à peu le recours à la dissection se fait sentir sous l'autorité d'éminents chirurgiens et vis-à-vis des redécouvertes des textes Aristotéliens et Arabes et/ou Galénistes. La nécessité de l'observation opposant les philosophes comme les autorités et pour finir, l'incompétence médicale généralisée face à un fléau comme la peste noire, ont préparé la Renaissance Européenne notamment ses visions sur l'anatomie humaine : les commentaires laissés par les maitres de l'époque et les piètres illustrations qu'offraient les dissections universitaires

montraient de plus en plus l'écart entre l'université de médecine très théorique et scolastique et la pratique, jusqu'alors toujours considérée comme matière annexe et méprisée mais pourtant la plus utile pratiquée dans le civil par les chirurgiens- barbiers à robe courte. Progressivement, du fait de la publicité que les dissections publiques leur ont données, les facultés Italiennes de Bologne et de Padoue se sont individualisées et ont donné le ton de la médecine Européenne. Un de ses professeurs, Giovanni Battista Da Monte (1498-1551) a particulièrement fait évoluer l'enseignement en intégrant la clinique à ses œuvres : le succès des *consilia* qu'il a publiées furent un succès d'édition [72].

2) La renaissance dans la Médecine :

L'époque de la Renaissance du point de vue historique est définie par la découverte de l'Amérique (1492) ou la chute de Constantinople (1453). Elle correspond également à une effervescence intellectuelle en particulier sur le plan médical et culturel au sens large. Cette effervescence sera facilitée par l'arrivée de l'imprimerie et le développement de nouvelles idées. C'est également une période d'effervescence au niveau artistique avec de grands noms tels Léonard de Vinci ou Michel Ange.

Léonard de Vinci (1452- 1519) en particulier Italien d'origine a suivi plusieurs séances de dissection qui essaimaient alors en Italie du Nord suite au succès des universités de Bologne et de Padoue. Il est connu pour avoir reproduit avec une très grande fidélité le système nerveux ventriculaire notamment à l'aide procédés de fixation originaux par le coulage de bronze ou l'injection intra ventriculaire de cire lors du décès d'un animal : il a réalisé plusieurs milliers de croquis d'observation de cadavres comme d'animaux en particulier sur les ventricules cérébraux dont il était convaincu de la fonction « pneumatique » (le pneuma est le souffle de vie qui en circulant dans les ventricules insuffle de l'âme au cerveau). Aidé de collaborateurs, il réalisa une anatomie détaillée qui ne vit pas le jour faute du décès du médecin censé annoter les schémas. D'autres créations ont assuré son passage à la postérité mais ce codex d'anatomie est resté inconnu. Il a été retrouvé bien plus tard au XIX^{ème} siècle et est conservé à la bibliothèque de Windsor. Bien qu'inconnu, cet exemple donne le nouveau ton que va prendre la médecine et en particulier l'anatomie s'éloignant de plus en plus des anciens. Vésale (1514- 1564) par exemple¹², professeur de chirurgie à Padoue réalise lui même les dissections qu'il ne supporte plus de voir laisser à d'autres. Ce professeur de chirurgie est considéré comme le plus grand anatomiste de la Renaissance et est relativement protégé dans ses fonctions par la République de Venise. Il publie *De humani Corporis fabrica*, traité

12 p. 50 in [52]

d'anatomie de facture moderne et où les schémas sont d'une netteté incomparable. Le livre VII de cette œuvre décrit plusieurs structures du cerveau dont la matière blanche et la matière grise, le thalamus et les autres noyaux gris centraux. En théorie d'inspiration galéniste, c'est le premier à remettre en cause la philosophie du maître Antique : constatant plus de 200 erreurs de Galien dans son anatomie et ne trouvant pas le *rete mirabile* source de la transformation des esprits animaux à la base de la physiologie de Galien, il met en doute certaines des certitudes Galéniques. De même, il constate la taille similaire des ventricules animaux et humains malgré l'absence de développement d'une pensée animale, ce qui met le doute sur la théorie pneumatique des esprits de Galien. Ces travaux furent révolutionnaires et publiés à l'échelle Européenne. En plus, il s'arrangea pour réaliser un abrégé de son ouvrage *l'Epitome*. Ces ouvrages furent largement diffusés, recopiés et traduits en langue vernaculaire. Malgré les réticences des plus forts Galénistes, à commencer par son professeur Sylvius (pour qui ce fut l'occasion de publier la *Réfutation des calomnies d'un fou qui s'attaque l'anatomie de Galien et d'Hippocrate*) Vésale acquit un large soutien post publication d'autres professeurs d'anatomies libérant la parole sur les imprécisions de Galien dont certains noms connus tels Fallope, Eustache, Varole...

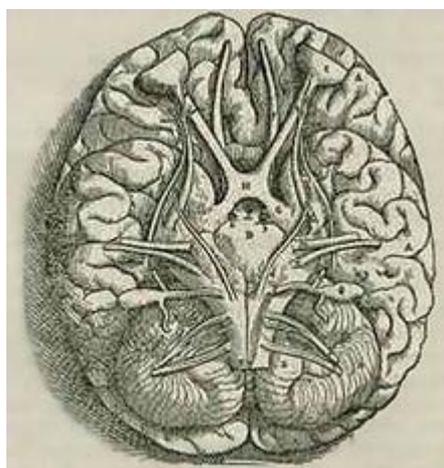


Illustration 4: Base du cerveau,
De humanis corpore fabrica par
Vésale

Si l'arrivée de Vésale et ses publications peuvent être considérés comme révolutionnaire d'un point de vue anatomique, il faut cependant nuancer l'impact réel qu'ils ont eus. Il n'y a d'abord aucune explication physiologique telles qu'elles pouvaient être présentées par Hippocrate ou Galien. Enfin, on l'a vu, d'autres avant lui et parmi ses contemporains du fait des dissections

commençaient à douter du bien fondé des travaux de Galien. De plus, les *consilia* que l'on connaît de cette époque mettaient toujours en avant soit les vieilles explications hippocratiques des humeurs et des organes touchés par sympathie telles que nous en avons parlé chez Galien, soit en particulier pour les psychoses épileptiques et les phénomènes avec hallucination, l'œuvre du diable, passible de bûchers à l'époque. On peut retrouver néanmoins dans d'autres textes une remise en cause de ces deux vieux principes [23] : le médecin Carlos Sanchez montre ainsi son scepticisme quant aux hypothèses humorales ayant cours et n'y voit pas pour autant une manifestation diabolique. De même, la communication des cautères par sympathie ou la diffusion d'un poison (*virus*) ne lui apparaissent pas des explications satisfaisantes du point de vue thérapeutique ou sémiologique. Ces textes comparés à ceux de thérapeutes de l'époque évoquent par ailleurs un soin de l'épilepsie par amulettes que doit porter le malade ou de petits sacs contenant de la racine de pavot, des ongles de renne, de la chélidoine etc... agissant par sympathie avec des potions de même composition. Sans être plus explicite quant à ses explications, ce médecin semble très dubitatif par rapport aux remèdes et théories de son temps. Préférant une pratique limitée et doutant des théories- y compris des observations que lui ou ses pairs- peuvent faire, il préfère s'abstenir de grandes théories mal démontrées et de pléthore thérapeutiques privilégiant le doute et sinon l'abstention du moins la limitation des effets de manche communs à cette époque. Le contre exemple de ces médecins sceptiques nous est donné par Paracelse¹³ inventeur de l'iatrochimie, mêlant mysticisme cosmologie et vieilles recettes. Provocateur par ces actes, (il brula les ouvrages de Galien et d'Avicenne devant ses étudiants), il réfutait la scolastique et les pratiques universitaires les jugeant impropres à définir l'individu vivant, qu'il fût malade ou en bonne santé. Bien que peu efficace comme médecin, c'est un autre exemple du peu de confiance qu'inspirait le système médical de l'époque et l'expression des remises en question des acquis du passé. Loin du doute thérapeutique évoqué par certains médecins, il préconisait un élixir complexe composé de diverses végétaux (rhubarbe aloès safran...), de camphre etc... dont la prise fortifiait aussi bien les nerfs malades que les nerfs sains.

Ceci dit, le mysticisme restait de mise : Taxil, médecin de l'époque de Sanchez qui expliquait l'origine maléfique de la maladie. De même que les rituels à l'aide d'amulettes de saignées de cautères faisaient partie de ses thérapies, il y avait également des contre-indications alimentaires sur plusieurs mets, sur le vin et une réflexion « climatologique » compatible avec la théorie des humeurs Hippocratique : Les Turcs ne buvant pas de vin et ayant un climat plus doux, ils ne sont pas épileptiques par exemple.

Ces recettes universitaires font face à la médecine profane dont on peut avoir une idée : un

13 p.66 in [52]

grimoire retrouvée en Haute-Loire mentionne un traitement :

« Mangez de la confiture de verts crus vivants, de la cervelle de corbeau, un dos de lézard, du foie de taupe, de la bile d'ours, de la fiente d'enfant et de la poudre de crane de femme »¹⁴

D'autres composants animaux tels tout ou partie de lézards ou les glandes de castor (utilisés déjà dans l'Antiquité) sont couramment utilisés dans ce genre de recette.

VIII- Le XVII^{ème} siècle et le XVIII^{ème} siècle : début des Lumières

Plusieurs scientifiques de renom y compris physiologistes ont étudié le cerveau : C'est le siècle de Descartes, éminent mathématicien et philosophe bien sûr mais qui s'est intéressé de près à la biologie : pour lui il existe des relations mécaniques entre le cerveau et en particulier la glande pinéale les nerfs et les muscles : il aime décrire ce système comme parfaitement mécanique. Bien que croyant aux esprits pneumatiques, ces esprits seraient contrôlés par la glande pinéale qui se meut à l'intérieur des ventricules : dès lors, il propose une interprétation différente de Galien qui voyait les nerfs comme des tuyaux creux pour laisser circuler le pneuma. Chez Descartes (1596-1650) au contraire, fidèle à la mécanique qui connaît ses premiers succès (Nous sommes au Siècle de Galilée, les travaux de Copernic sont connus), les nerfs creux renferment de très fins filaments reliés aux muscles qui agissent sous l'impulsion de la pinéale. Les ventricules servent dès lors de réservoirs des esprits animaux et permettent l'orientation que la glande pinéale très vascularisée émet à l'intérieur d'eux. Il propose ainsi une interprétation simple de l'acte réflexe : un stimulus sensoriel parvient au *sensus communis* (une des 3 fonctions cérébrales définie par Avicenne) et stimule mécaniquement la pinéale : la pinéale projette au sens lumineux du terme sa variation vers les nerfs moteurs. Très vite, la biologie Cartésienne a été critiquée et a été reliée à Hérophile un médecin Alexandrin de l'Antiquité. Néanmoins, Descartes, s'il n'a pas influencé la médecine comme d'autres médecins, a eu un succès considérable en tant que philosophe de la raison, (succès toujours actuel) et sa vision de l'organisme machine centrée sur la pinéale a peu à peu modifié les mentalités.

Cette vision contemporaine de la découverte de la circulation sanguine qu'Harvey donne permet en effet de créer l'esprit nécessaire à la physiologie : sans encore prétendre expliquer le cerveau, la Raison Cartésienne permet d'appréhender le corps selon les mêmes principes physiques que tout autre objet. Bien que toujours humorale et divine – avec notamment des débats sur le siège de l'âme- « l'animal machine » et la raison contribuèrent à distancer le

14 Cité par M. Weber in [74]

scientifique du sujet expérimental. Encore une fois, il s'agit de la grande Histoire des Sciences et de la Médecine, permise par la Révolution Culturelle de la Renaissance. On ne doit pas non plus oublier un contexte politique différent de ceux vus auparavant pendant le Moyen-Âge et l'Italie de la Renaissance : la réforme Protestante a permis de s'extraire du carcan de l'Église -difficilement parfois pour Copernic puis Galilée- et d'envisager un nouveau rapport au monde physique, fort différent du monde Catholique.

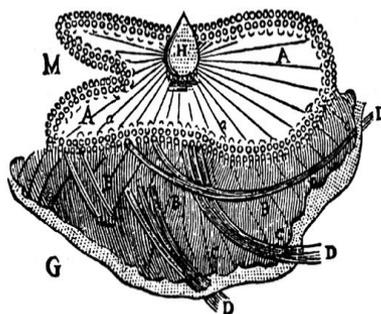


Illustration 5: flux des esprits animaux et glande pinéale, *traité de l'Homme*, Descartes (1664)

Les principaux travaux d'importance auront tendance ainsi à se localiser dans les pays protestants. En France par exemple, un texte médico légal nous est parvenu : mandaté par le Parlement de Toulouse, ce rapport [65] de 1683 a été commandé pour étudier quelques cas de personnes prétendument possédées, dont la fille du seigneur de Mondonville. Les médecins mandatées expérimentent diverses méthodes toutes éminemment religieuses, assorties de prières de bénédictions, de purifications à l'eau bénite, en des lieux consacrés (l'Hôtel-Dieu de Toulouse). Ils expérimentent différentes méthodes pour analyser (infirmier en fait) un diagnostic connu d'avance : le diable a pris possession d'une fillette qui s'est retrouvée envoutée et se précipitant dans l'église aurait eu des comportements impies. Les esprits ayant ainsi été libérés dans l'air du village et inhalés par d'autres fillettes, ce qui a fortement impressionné Madame de Mondonville, l'enquête diligentée par ces Docteurs dénonce en creux les croyances populaires constatant l'aléatoire des vraies et fausses purifications ainsi que les échecs partiels des exorcistes. Ils plaident ainsi pour une intervention plus physiologique et humorale basée sur la mélancolie, l'épilepsie et la tristesse, teintée de la saison. Le caractère moutonnier des malades dont on rebat les oreilles de l'intervention du diable, de la possession du démon etc. est également mis en avant pour expliquer la contagion. Il s'ensuit la conclusion légale que les humeurs et les épilepsies de ces jeunes filles

ne sont qu'une conséquence fâcheuse mais fortuite et non l'objet d'envoutements ou de sortilège ne nécessitant donc pas de traitement particulier. Cette médecine contemplative postérieure à Descartes et Vésale notamment montre d'une part une certaine évolution puisque d'éminents professeurs s'efforcent d'éviter un recours systématique au Diable et d'un total empirisme sur les humeurs observés et l'impression que peut produire une épilepsie chez ses congénères en particulier jeunes et féminines. L'interprétation est très hippocratique et dénonce en creux l'imagerie populaire fort répandue de la transmission des esprits qui remonte à des temps immémoriaux (rappelons qu'en 2008, Mecarelli et *al.* notent que 4 à 5 % attribuent toujours l'épilepsie au Diable en Italie [49])

On remarquera d'autre part que cette médecine ne fait appel qu'à des notions anatomiques fort peu précises (estomac, cerveau) ainsi qu'humorales. Les travaux de Vésale et d'autres anatomistes, la théorie pinéale de Descartes semblent très éloignés de ce texte pourtant postérieur de plus d'un siècle aux travaux de Vésale : l'épilepsie reste une maladie du cerveau mais la physiologie est encore *terra incognita* et le médecin a plutôt un rôle de bon sens et de jugement « *sur quelques personnes prétendument possédées* ». On constate néanmoins qu'une partie du raisonnement utilise les Évangiles pour contredire les hypothèses les plus démoniaques. Le médecin, bien que plus instruit qu'au Moyen- Age en reste ainsi à un stade plutôt d'observateur et d'interprète des signes et juge de l'anormal et de la possession du physiopathologique (du reste interprétée ici comme une crise d'épilepsie avec convulsions communes, ce que seuls deux médecins expérimentés peuvent juger vis à vis de la population)

Les premières interprétations correctes sur la physiologie cérébrale et ses incidences sur plusieurs pathologies (catalepsie, épilepsie, troubles bipolaires...) viennent de Willis¹⁵ (1628-1678). Jeune médecin de courte blouse et fervent érudit de la faculté d'Oxford, il bénéficia du climat délétère de la Révolution Anglaise qui avait permis l'élimination des médecins les plus conservateurs de l'Université. De même, il possédait une solide formation philosophique et il fut nommé professeur de philosophie naturelle, chargé de cours sur la philosophie Aristotélicienne. Néanmoins, il se dégagea de ce poste en enseignant au sens large la philosophie naturelle d'Aristote, lui permettant de renouer avec son passé de médecin. Il put ainsi à l'aide de sa chaire très en vue et du contexte universitaire favorable, élaborer un travail d'anatomie très précis en particulier sur le cerveau, justifiant la recherche philosophique par les liens entre l'âme matérielle et l'âme immatérielle. Comme pour Descartes, le cerveau lui apparut très vite comme indispensable. S'inspirant des travaux d'Harvey, ayant élaboré la circulation sanguine à partir de principes physiques, il acquit assez tôt la conviction que

¹⁵ p.87 in [52]

comme lui il convenait plutôt de s'intéresser à la matière et aux solides qu'aux fluides et gaz que comportait la théorie des humeurs. Auteur prolifique et à succès, c'est l'inventeur du mot « neurologie » et son 1^{er} ouvrage *Cerebri Anatome* fut un succès d'édition réédité 9 fois.

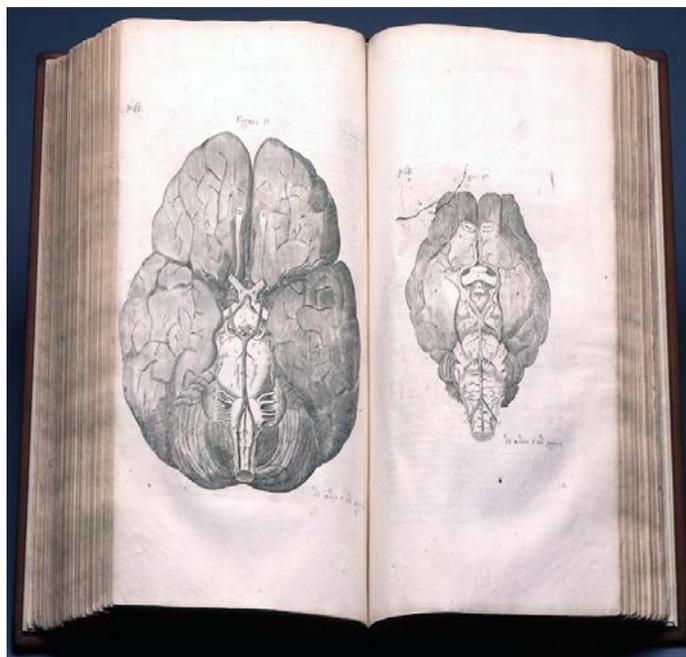


Illustration 6: *The remaining works of Thomas Willis* cerveau (page gauche) et cervelet (page droite) 1679, Londres

De même s'il est le seul auteur au sens propre, l'équipe médicale de laquelle il s'est entourée reste brillante avec notamment Lower auteur de la première transfusion sanguine ou Boyle, qui a élaboré les premières lois sur la chimie des gaz. Il collabore également avec le docteur Wren, brillant visionnaire qui injecte de l'encre dans les vaisseaux sanguins facilitant ainsi les relevés anatomiques : Willis met ainsi en évidence le rete mirabile de Galien, toujours omniprésent mais invisible chez l'humain. Ce réseau vasculaire a aujourd'hui conservé son nom : c'est le polygone de Willis qui poursuit les artères basilaires. De même, il contribue à un intérêt renouvelé pour la théorie des localisations cérébrales et par diverses sections et représentations précises de l'anatomie cérébrale en particulier du bulbe, des corps striés du cervelet à élaborer un concept original. Renouvelant le vocabulaire anatomique, il invente et découvre des structures et des termes comme lobes, corps striés, pyramides, cervelet.. Il redécouvre la surface corticale et la matière grise et blanche ce qui aura une grande importance dans sa vision physiologique :

Anticipant les découvertes futures, il considère les différentes alternances de matière blanche et grise comme pourvoyeuse des différentes fonctions cérébrales et remarque le rôle important

des corps striés dans le mouvement : il en vient à élaborer une physiologie dans laquelle les corps striés transmettent les « esprits » corticaux via la substance médullaire aux différents muscles innervés. Enfin diverses observations cliniques lui permettent d'appréhender certaines fonctions -parfois erronées- des structures qu'ils identifient : les corps striés sont ainsi pour lui responsables du mouvement du fait de l'observation de sa dégradation chez certains paralytiques : plus complexe en réalité, les ganglions de la base interviennent dans la motricité automatique ; il y a là quand même un constat de cause à effet résolument moderne. De même, des observations sur le cervelet (au sens large car il incluait une partie du tronc cérébral à l'époque) lui font penser à une physiologie en deux parties : les hémisphères cérébraux pour la partie consciente de l'organisme : mouvements, pensées, mémoire (attribuée à la substance blanche télencéphalique). Dessous, au niveau du tronc cérébral et du « cervelet » il y reconnaît les fonctions végétatives contrôlant notamment le cœur. Sa version neurologique se complète par d'autres explications : des esprits animaux périphériques pouvaient être assez puissants pour remonter les deux étapes voire parvenir à la conscience. A son tour la conscience influait et sur nos mouvements volontaires et sur le tronc cérébral où les fonctions végétatives de façon involontaires (telles la fréquence cardiaque ou respiratoire) par exemple.

De même, cette nouvelle vision du cerveau entraîne certaines conséquences pathologiques. Il note ainsi que « *les fous engendrent les fous* », dont on ne peut pas savoir jusqu'où le constat est superstitieux (cette vision a largement été partagée de tous temps) ou génétique. Mais d'autre part, il constate le caractère acquis de certains troubles mentaux faisant suite par exemple à l'alcoolisme ou à un traumatisme crânien. De plus, rompant avec Hippocrate, il avance une théorie sur l'épilepsie en relation avec la mauvaise vascularisation du cerveau. Il a également étudié l'hystérie qui de temps immémoriaux était liée à la féminité et aux déplacements supposés de l'utérus. Il s'oppose à cette sémiologie, la constatant chez l'homme comme chez la femme et l'attribue plutôt à l'innervation autonome issue du cerveau.

Il ne s'agit pas d'attribuer à Willis tous les préceptes de la neurologie moderne, quoi qu'ayant su composer intelligemment avec les autorités notamment religieuses, il obtint rapidement une diffusion et une popularité à travers toute l'Europe. Il fut néanmoins le précurseur de la neurologie et considéré à juste titre comme le père de la Neurologie moderne. Sa physiologie comme il l'a admis lui-même laisse une grande part à la spéculation intellectuelle. D'autre part, l'épilepsie par exemple était empreinte de l'iatrochimie de Paracelse et d'esprits animaux surpuissants. Il reçut malgré tout un accueil favorable et au minimum réservé du fait de l'incomparable travail accompli et d'une certaine rigueur dans l'exactitude. Ainsi, dans la

seconde moitié du XVII^{ème} siècle, la neurologie connaît un tournant anatomique et un début de physiologie et de physiopathologie débarrassées des carcans du passé et repose sur des bases solides anatomiques qui permettront d'aller de l'avant pour la suite.

1) Les nouvelles techniques à la veille du XIX^{ème} siècle

D'autres révolutions, plus techniques, sont également intervenues au cours de ce siècle : en 1662, l'anglais Hooke combinant deux lentilles crée le premier microscope améliorant grandement la sensibilité dans l'infiniment petit qu'on se contentait d'observer à la loupe jusqu'alors. Il observe ainsi la structure du liège et invente le concept de cellule. Ce concept resta alors fort isolé et la contribution à la biologie dudit Hooke (1635- 1703) dans la partie qui nous intéresse s'arrête là¹⁶.

L'idée du microscope¹⁷ est reprise en Hollande par Anton van Leeuwenhoek (1632-1723). Très curieux, il fabrique plusieurs centaines de microscope et met au point des coupes de tissus nerveux dont notamment le nerf optique. La seule description de ce nerf remonte alors à Galien auteur du concept du nerf tuyau, considérant le nerf comme une simple canalisation pour la circulation des pneuma. Impatient de voir ce fameux vide nerveux Leeuwenhoek est dépité de ne pouvoir le visualiser et entre notamment en contact avec la Royal Society de Londres. Il poursuit ses observations biologiques et réalise des croquis de faisceaux nerveux pleins de différents diamètres. Enfin, il s'intéresse à beaucoup de composés qu'il met en évidence comme les anastomoses capillaires, les globules rouges, les micro organismes issus de la plaque dentaire etc... De même, il a l'idée de procéder comme les anatomistes et d'employer des colorants à base d'alcool et de safran pour faire mieux ressortir ses coupes. Il accumule ainsi d'immenses données sur diverses coupes tissulaires comme sur des fluides tels le lait ou le sang par exemple. Bien que souffrant de nombreuses aberrations dues aux appareils rudimentaires qu'il utilisait, ces observations ont tout d'abord peu intéressé. D'autre part, les scientifiques de l'époque regardaient d'un mauvais œil ce nouvel appareillage et ce d'autant plus qu'il était techniquement imparfait. Enfin, les techniques de fixation restaient artisanales et ne pouvaient se prévaloir des caractères scientifiques de répétabilité. Il fallut attendre les avènements de nouvelles lentilles – en particulier Allemandes- et une meilleure normalisation des procédés de fixation afin que le microscope devienne un réel instrument scientifique. Mais c'est bien à Hooke que l'on doit le concept de cellules et les premières descriptions de l'invisible proviennent des observations de Leeuwenhoek. La théorie cellulaire

16 p.214 et suivantes in [52]

17 p.25 in [18]

du vivant est ainsi prête à naître.

Un autre phénomène va progressivement être maîtrisé : l'électricité¹⁸ jusque là connue depuis l'Antiquité à partir des décharges des poissons torpilles est de mieux en mieux maîtrisée. Après quelques expériences célèbres en France et aux Pays-Bas (bouteilles de Leyde, salon de l'abbé Nollet où l'on se faisait électriser), c'est Benjamin Franklin (1706- 1790) qui théorise l'électricité, la décrivant comme un retour à l'équilibre entre des éléments positifs et négatifs et inventa le paratonnerre. C'est Galvani (1737- 1798) qui testera expérimentalement l'électricité en remarquant la contraction musculaire de grenouille suspendu à des crochets. Il met ainsi de façon fortuite en évidence le concept d'électricité animale. On a ainsi en 1791 la première notion qui remplace de façon expérimentale au moins le concept des esprits animaux. Cette explication ne satisfait pourtant pas son compatriote Volta (1745- 1827), créateur de la 1^{ère} pile, pour qui l'électricité procède du métallique et surtout pas de l'organique. Il contribuera à discréditer les travaux de Galvani, qui seront pourtant réhabilités par d'autres Universitaires Italiens. Néanmoins, ces travaux ont par la suite montré le pouvoir de l'électricité notamment via la conduction nerveuse : il pouvait contracter les muscles de grenouille à distance en électrifiant le nerf crural. Mais Volta s'opposa fermement à ces découvertes. De plus la situation politique de cette fin du XVIII^{ème}, fut défavorable à Galvani puisque refusant de prêter allégeance à l'empereur Napoléon, il se trouva destituer de ces charges universitaires. Il mourut isolé pendant que Volta continuait de discréditer ses travaux, même après sa mort. L'électricité « physique » était néanmoins créée et, en dehors de son rôle dans l'organisme, elle fut testée en tant que médicament potentiel, sans trop de succès, notamment contre l'épilepsie : un nom célèbre, plus politique que médical est ainsi resté. Marat avant d'être un des meneurs de la Révolution Française et dont la disparition reste dans les mémoires, avait utilisé l'électrothérapie : il avait conclu à son absence d'efficacité notamment dans les tumeurs et dans le traitement de l'épilepsie.

2) Les Épilepsies pendant cette période :

Loin de toute cette activité physique et scientifique, l'épileptique est toujours le malade craint par excellence. Même si l'ombre du démon et la Raison balbutiante des médecins commencent à se faire sentir, il y a une forte volonté d'enfermer et de séquestrer les fous. De toute façon, perçu comme inapte au travail dans le meilleur des cas, il faut lui trouver une place dans une société qui peu à peu pousse vers le XIX^{ème} siècle et les profonds changements

18 p. 108 et suivantes in [52], p.50 et suivantes in [18]

sociaux qui vont l'accompagner (Révolution industrielle, Instabilité politique...) l'urbanisation ainsi en marche va devoir apprendre à placer cette catégories particulière de malade : il est ainsi placé dans les hospices descendants des structures chrétiennes recueillant la lie de la société : mendiants, chômeurs, prostitués, fous [7] Cependant, malgré ce constat, l'épileptique va être individualisé au fur et à mesure d'après Quézel et bénéficier de conditions peut-être plus favorables que les autres aliénés. Globalement, cet enfermement collectif est allé progressivement en se diversifiant, que ce soit d'abord par quartier puis par spécificité d'établissements. Cette individualisation forcée n'est pas forcément une « reconnaissance » de l'épileptique qu'on distingue des autres mais le cout engendré par les Hôpitaux Généraux à Paris et les mauvaises conditions de vie : la capitale et le Bicêtre recueillent ainsi tous les échecs d'« hospitalisation » provinciale. Au milieu de ces conditions délétères l'individualisation se fera sentir, ne serait ce que pour mieux répondre à la fonction première qu'a endossée l'État en créant ces hôpitaux généraux « *autant de commisération avec les faibles que de juste sévérité contre les feignants malicieux* »¹⁹. L'enfermement généralisé est ainsi un échec tel qu'il a été pratiqué en France et on s'orientera de plus en plus vers des institutions d'aliénés spécialisés : l'épileptique reste enfermé malgré tout du fait de la peur de la contagion toujours vivace et de gêne en particulier sociale qu'il représente pour son entourage. On reste cependant parfois à la limite du répressif même quand les esprits éclairés travaillent dans ces asiles : Esquirol trouvera parmi cette population tous les sujets pour les expériences dont il a besoin [5]. Malgré cet effort de rationalisation de la misère et de l'infirmité humaine décidé à la fin du XVIII^{ème} siècle, et vigoureusement soutenu par Esquirol notamment au cours du siècle suivant, les méthodes d'enfermement général ont perduré sans doute pendant longtemps et étaient très variables d'une région à l'autre.

Enfin le XVIII^{ème} siècle se rattache à Samuel Auguste Tissot (1728- 1797), célèbre épiléptologue Suisse ayant fait ses études à Montpellier. [38] De retour à Genève et médecin à 21 ans, il est promu « médecin des pauvres » et commence un travail important de publications. Il obtient rapidement une réputation au delà des frontières et plusieurs postes prestigieux lui seront proposés. Il reste en Suisse suite à une promotion prononcé à titre honorifique (dans le but de le retenir au pays) et devient professeur public en médecine à l'académie de Lausanne. Cette période lui permet de poursuivre son œuvre écrite et il publie notamment le *traité de l'épilepsie* en 1770 qui constitue le tome III du *Traité des nerfs et de leur maladie*. Dans ce traité, il étudie les différents points de la maladie la définissant comme la réunion de deux états : un cerveau prédisposé à « entrer en contraction » et un événement

19 Cité par Quézel p. 127 in [56]

déclenchant. Loin des préconçus de l'époque il affirme que le cerveau de tout le monde peut être touché par cette maladie.

Du reste, il affirme par la suite que la maladie n'est pas nécessairement héréditaire. Tissot classe les épilepsies en trois catégories, celles de grands accès, les petits accès qu'il décrit chez une enfant. De plus, il définit un ensemble de symptômes caractéristiques des crises focales. Considérant qu'une bonne connaissance de la maladie est nécessaire, il propose une description du syndrome d'hémiplégie- hémiparalysie- épilepsie attribuant les paralysies observés à une attaque épileptique. Puis il adopte les critères Galénistes de classification séparant les épilepsies « *essentiels* » des épilepsies « *idiopathiques* ». En revanche il est beaucoup plus succinct concernant les traitements, puisque le traitement s'adapte essentiellement à la cause quand il y a à une ou en cas d'épilepsie essentielle « *on devrait essayer de changer la disposition épileptique du cerveau ou détruire cette facilité à convulser* » Sous ces dehors très généraux, il ne préconise aucune thérapie particulière ne trouvant pas dans la pharmacopée de drogues constamment efficaces mais vante les mérites de la valériane voire de quelques autres ingrédients simples comme la pivoine, le musc, la fleur d'oranger, le camphre. Il préconise seulement d'éviter l'onanisme qu'il tient pour responsable d'une épilepsie qu'il qualifie de vénérienne pouvant toucher « *les plus robustes* » Enfin, il constate que la gravité des crises peut alimenter la crise et définit des pronostics soit favorables soit défavorables. Il conclut en se réjouissant de la banalité que commence à adopter la maladie aux yeux de ses contemporains et de la manière de penser « *plus juste et plus humaine* » pour ne susciter plus la honte mais bien la pitié commune à toutes les maladies.

C'est un témoignage intéressant de ce que pouvait être la médecine de ville à l'époque : bien loin des recettes Moyen- Ageuses qui persistent encore, mais toujours bien loin d'une quelconque physiologie, les observations se font plus précises et comme les médecins Byzantins, ou de la Renaissance, ou les médecins légaux Toulousains : l'épilepsie commence à devenir une maladie plutôt qu'une malédiction. De plus, il témoigne de l'importance que prennent peu à peu les nerfs par rapport aux humeurs : la doctrine des nerfs conjointement à l'électricité, remplace peu à peu les humeurs et les nerfs deviennent vecteurs du mal-être quotidien dans la Haute société (ayant accès notamment aux expériences de « salon » sur l'électricité)²⁰ Néanmoins, la société reste en décalage avec ces opinions éclairées puisque la honte et l'enfermement même moins contraint reste une règle. Enfin on constatera la volonté d'abstention et on peut retenir ce XVIII^{ème} siècle comme celui où l'on renonce à l'emploi de médecines « dégoûtantes ». Selon Tissot, les dos de lézards, les vers de terre la bile de chien et

20 p. 149-153 in [69]

autres ingrédients particulier servent « à prouver quelle petitesse peuvent donner les hommes quand ils se laissent par des systèmes, les préjugés et la superstition »²¹ En revanche, en dehors de la valériane qui constitue sa panacée (il considère les épilepsies résistants à la valériane comme incurables), il préconise dans certains cas la chirurgie uniquement si le « vice extérieur » est bien documenté.

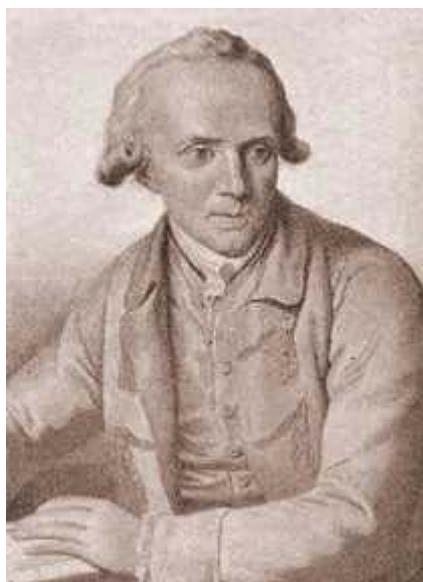


Illustration 7: Samuel Auguste Tissot

21 Cité par P. Jallon *in* [38]

Chapitre II : Les rapides progrès du XIXème siècle jusqu'à une neurologie contemporaine

I- L'électricité humaine : le chaînon manquant

Galvani a découvert l'électricité animale dans la difficulté et la douleur du fait du déni formel du Comte Volta. Néanmoins les faits étant têtus, la notion émerge peu à peu et les expériences prouvant cette électricité intrinsèque aux animaux se confirment par plusieurs expériences de Galvani assisté de son neveu Aldini. Quoiqu'il en soit, l'intervention de l'école Allemande finit par départager Galvani et Volta et les travaux de Du Bois- Raymond qui publia deux tomes sur l'électricité animale en 1849 réhabilitèrent Galvani.

Les phénomènes électriques découverts et maîtrisés, la neurologie prit un nouvel essor d'abord en tant que « gadget » puis en tant que théorie sérieuse en particulier au niveau Anglais.

1) Les expériences électriques et médicales :

Malgré la controverse entre Galvani et Volta, les physiiciens n'ont pas attendu pour s'emparer des propriétés de l'électricité. Ce fut ainsi le cas de Faraday, très connu pour les propriétés de sa cage . Les propriétés naissantes de l'électricité ont intéressé un neurochirurgien, Todd [58]. Précédant d'une génération Jackson et s'intéressant particulièrement à l'épilepsie, disposant de plus de contacts amicaux et professionnels avec Faraday (1791- 1867), il développe les théories d'une électricité cérébrale faisant le parallèle avec de nombreux phénomènes électriques que Faraday lui soumet. S'intéressant tout particulièrement à l'épilepsie, il est convaincu que la maladie est due à des phénomènes électriques comparable à une inversion des charges dans un champ électrique. Fin observateur, il a également bénéficié des progrès de la microscopie pour pouvoir décrire la matière grise et a prédit une polarité de l'appareil nerveux entourée des vaisseaux observant un appareil nerveux composé de vésicules et filament : pour lui, l'électricité qui correspond à une différence de potentiel entre deux pôles et l'appareil nerveux vésiculaire cellulaire (mais la notion n'existait pas encore) et vascularisé d'un coté, et filamenteux de l'autre avaient une forte analogie. Il développe d'après les théories de *vis nervosa* (théorie de Proshaska de 1851) et d'électricité animale (Galvani) le terme de polarité nerveuse en référence aux travaux de Faraday. Malgré tout, un doute subsiste quant à

la nature électrique de cette polarité nerveuse : ayant pu tester la conduction électrique d'un nerf et même d'un muscle les résultats sont très mauvais. Quoiqu'il en soit, la polarité qu'attribuent Faraday et Todd au neurone leur paraît prometteuse pour expliquer la fameuse force nerveuse.

De plus, Todd appliquera ces théories à la pathologie en particulier à l'épilepsie qu'il attribue à la décharge de rupture : il attribue la décharge épileptogène de la crise épileptique à une polarisation trop forte des hémisphères cérébraux et du mésencéphale se déchargeant brutalement au niveau spinal et dans les autres zones cérébrales : le concept de généralisation était ainsi pensé depuis Todd. Il réussit même à créer des crises d'épilepsie expérimentale à l'aide d'un galvanomètre en électrisant des mésencéphales de lapins.

Cette explication certes imparfaite de la crise mais globalement en net progrès lui offrait aussi une physiologie toute faite : l'électricité cérébrale ou du moins la polarité nerveuse se produit quand il y a accumulation d'une matière organique telle que le sang ou autre substance : cette accumulation atteignant un seuil de décharge selon la quantité et la qualité de son accumulation, il pouvait ainsi justifier toutes les crises d'épilepsie. Brillant médecin, neurologue, anatomiste il est mort relativement jeune à 50 ans l'année où l'Angleterre inaugurerait le National Hospital for Paralyzed and Epileptic (1860) et a été supplanté par les découvertes postérieures à sa mort, en particulier celles de Jackson.

A la suite de la réhabilitation par Du Bois- Raymond sur l'électricité animale de Galvani et le perfectionnement de l'appareillage, un consensus apparaît dans la neurologie : « *Nulle autre force que celle physico-chimique n'agit dans l'organisme* » [27]. Ce postulat permet l'émergence de diverses expériences dont celles allemandes de Fritsch et Hitzig en 1870 sur le cortex moteur du chien.. La production de très faibles courants qu'ils réussissent à appliquer très localement à des zones spécifiques du cortex du chien est suivi d'une contraction musculaire démontrant ainsi la capacité de conduction de l'énergie électrique de ces courants. Ces travaux seront repris par la suite par le neurochirurgien David Ferrier qui va s'efforcer de préciser les premiers relevés effectués par Fritsch et Hitzig sur le cortex moteur.

Les travaux de Du Bois Raymond ainsi que ceux de Fritsch et Hitzig vont servir à Richard Caton²² (1842-1926) à vérifier une hypothèse : si le cerveau agit à distance sur les muscles, un stimulus périphérique peut produire des courants dans le cerveau : A l'aide d'un galvanomètre, il observe les variations de « courants faibles corticaux » en réponse à des stimuli chez le singe et le chien. De plus il observe que « *des courants faibles de directions variées passent sous l'appareil quand les électrodes sont placées en deux points de la surface externe du crâne* » dans un article publiée en 1875 dans le *British Medical Journal*. Il note dans le même

22 p.337 et suivantes in [18]

article les réponses sensibles et motrices entraînent dans ces courants électriques des variations négatives. C'est ainsi le premier à avoir visualisé les courants corticaux. Malgré cela, il passe à peu près inaperçu et l'existence de ces courants ne sera reprise et citée que plus tard par Hans Berger (1873-1941) qui réalisa les premiers encéphalogrammes : à l'aide d'électrodes placées sur le scalp reliées à un galvanomètre, il identifie notamment les rythmes β puis les rythmes α lors de la fermeture des yeux. De même, il étudie les épilepsies en particulier le petit mal mais le tracé qu'il obtient lui fait penser à des artefacts plutôt qu'à un EEG bien mené.

2) John Hughlins Jackson (1835- 1911)

Jackson est le grand nom de l'épilepsie britannique et le premier à avoir donné une définition correcte de la physiopathologie en 1873 caractérisant l'épilepsie comme « *des décharges occasionnelles, soudaines rapides et locales de matière grise* » : cette définition bien que correcte ne mentionne pas le terme d'électricité : En effet elles sont pour lui en 1890 « *utilisées comme synonyme de libération d'énergie par les éléments nerveux* »²³. Ce concept né de l'influence d'un philosophe Spencer montre les progrès accomplis ainsi que les limites de celui-ci : Pour Spencer -philosophe naturaliste- puis pour John H. Jackson, le rôle du système nerveux est la décharge physiologique. Mais dans cette représentation du cerveau, l'énergie n'est pas électrique comme elle l'était avec Todd : il s'agit d'un transfert d'énergie chimique. Pressentant ce qui sera démontré plus tard par Caton (1842- 1926), l'organisme et en particulier le système nerveux est vue comme une réserve de matière capable d'émettre des décharges pour toutes les opérations courantes de la vie, y compris en bonne santé afin de maintenir une activité physiologique constante.



Illustration 8: John Hughlins Jackson

23 Cité in [81]

Todd puis Jackson ont indubitablement marqué positivement l'histoire de l'épilepsie moderne : d'aucuns nomment même Jackson comme le père de la neurologie moderne. On peut néanmoins constater que la communication nerveuse et l'épilepsie en particulier reste un mystère et on trouve toujours les mêmes antennes : Todd y voit forcément un phénomène se rapprochant de l'électricité et ce d'autant plus qu'il a été grandement influencé directement par Faraday. Plus tard, dans les mêmes structures, Jackson met en avant le concept de décharge sans préjuger de la nature électrique de la décharge qu'il attribue plutôt à l'énergie chimique des composés de la matière grise. Il reprend en ceci les influences de Spencer,[81] éminent philosophe à une époque où la chimie fait des progrès immenses. L'histoire de la science doit beaucoup à un autre philosophe Auguste Comte, professant qu'on ne connaît bien une science que lorsque l'on en connaît son histoire. On peut constater ici un exemple du positivisme, la philosophie dont Comte est à l'origine : la science remplace peu à peu Dieu et les deux Scientifiques anglais en sont des exemples parfaits en mettant en application les sciences fondamentales qui connaissent un essor important à leurs époques, interprétant la physiologie à l'aune des découvertes de leurs temps : l'électricité pour Todd et la chimie avec les notions d'énergie chimique et de catabolisme pour Jackson. Cet esprit positiviste trouve enfin sa place concrète et directe dans la pathologie médicale et là où, avant Galvani, il n'y avait que des esprits animaux qui se déplaçaient, moins d'un siècle plus tard, la Neurologie aura révolutionné les concepts proposant la notion d'Énergie d'au moins deux types pour réinterpréter la physiologie cérébrale.

Cette mise en avant de l'électricité se fait également par d'autres scientifiques, réalisant des expériences biologiques mais théorisant moins que les deux neurologues anglais : Le français Duchenne²⁴ (1806- 1875), médecin et élève de Curveilher et de Dupuytren, décide, après un certain temps à Boulogne sur mer, de revenir à ses fondamentaux et d'appliquer les préceptes de Galvani sur la stimulation nerveuse, s'intéressant en particulier aux muscles de la face : ne trouvant que peu de considérations, il écume les hôpitaux de Paris en tant que médecin itinérant. Mal aimé de la communauté médicale d'alors, ses travaux connaissent pourtant un certain succès en Europe. Il utilise la stimulation électrique pour provoquer la contraction des groupes musculaires et sa première publication propose ainsi une étude des expressions faciales sous stimulation électrique. Il se consacre à une étude des muscles en particulier leurs atrophies et peut déterminer ainsi la myopathie de Duchenne (dystrophie musculaire pseudo-hypertrophique). De plus, il détermine un lien entre les lésions spinales traumatiques et la clinique de la poliomyélite, attirant l'attention sur le rôle particulier qu'avait la moelle dans cette maladie. Il est également à l'origine sur un plan expérimental des premières techniques

24 p.119 in [52]

de biopsie musculaire. Réputé en Europe (Darwin aurait même emprunté quelques gravures de Duchenne) il est pourtant mal aimé de l'intelligentsia médicale d'alors et ne sera vraiment réhabilité que par Charcot (1825- 1911) et ses travaux sur les dégénérescences neuro musculaires.

II- L'apparition d'une cartographie cérébrale

1) Le contexte de l'époque : les théories qui s'affrontent

Les travaux électriques précédemment cités ont permis des progrès quant à la physiologie du cerveau également : depuis le début du XIX^{ème} siècle était apparue une conception neuve, portée par Gall²⁵ (1758- 1828) la phrénologie ayant divisé le cerveau en plusieurs aires, séparant ainsi les diverses fonctions cérébrales en diverses aires cérébrales. A l'origine de cette hypothèse, un cas d'école qui aurait influencé Franz Joseph Gall dès ses 9 ans : constatant qu'un de ses camarades, mauvais à l'écrit mais très bon à l'oral avait un faciès différent du sien (front bombé et yeux exorbités), il aurait attribué les facultés du langage à l'avant du cerveau ce qu'il conforte tout au long de sa vie. Après des études de médecine à Strasbourg, il acquiert une clientèle à Vienne et devint très vite un médecin réputé. Ce succès le contraint d'autre part à l'exil puisqu'il s'agit de faire face aux autorités ecclésiastiques beaucoup plus réservées sur les observations de Gall. Il connaîtra un vrai succès à Paris où, bien que rejeté par l'académie des Sciences, il développe ses théories et sa science lors de conférences à succès. Il est de plus soutenu par un courant moderniste qui s'exprime à divers niveaux de la société Française sur qui souffle l'esprit post- Révolutionnaire : on peut ainsi opposer une branche ultra et royaliste, très religieuse pour qui le crâne et le cerveau – s'il est acquis qu'il contient l'âme et l'intelligence- ne peut être subdivisé en sous-parties et d'autre part, un courant plus libéral sur qui les idées éclairées des Lumières, de la Révolution avait conduit vers le positivisme. Ce furent d'ailleurs ce genre de raisons qui écartèrent Gall de l'Autriche.

A l'aide de l'étude de divers crânes, il sépare ainsi le cerveau humain en 27 facultés et se fait fort de par l'analyse des crâne de déterminer les capacités d'un individu : c'est de cette « science » que vient l'expression de la bosse des mathématiques par exemple, qui correspondrait à un relief crânien et une supposée hypertrophie cérébrale sous jacente. Très critiqué -et souvent à juste titre- et du fait de sa popularité et de ses observations très aléatoires, on peut lui attribuer aujourd'hui un rôle paradoxal de visionnaire : c'est le premier

25 p.128 in [18]

il se voit critiqué par la prestigieuse faculté d'Edinbourg et est vite tourné en dérision le ramenant à la charlatanerie, la numérologie ou autres sciences occultes. Ces attaques vont plus loin et prennent un tour personnel, Flourens dénonçant le côté morbide de son rival à accumuler les crânes. Ainsi dans un premier temps la théorie unitaire l'emporte face à la théorie localisatrice, tout en ayant influencé nombres artistes romantiques et jeunes médecins. Trop imprécise, elle est également venue trop tôt dans un contexte politique et philosophique très agité dans un pays qui commençait à avoir ses premiers courants sociaux athéistes et positivistes.

Ce fut un autre Français, Jean- Baptiste Bouillaud²⁶ (1796- 1881) qui assura la continuité du courant localisateur après la mort de Gall. Formé à cette école, il étudie par des dissections d'anatomie légale les encéphales de plusieurs personnes ayant des troubles du langage et publie en 1825 une monographie sur les troubles du langage qu'il relie à une lésion du lobe antérieur encéphalique. De source plus documentée et occupant un poste de médecin en vue, il fut déconsidéré du fait de sa vision localisatrice peu en vogue à l'époque. Mais défenseur acharné, il produisit plusieurs débats soutenus par les localisateurs dont son gendre Auburtin.

2) L'aire de Broca et le langage : les confirmations des localisationnistes

Parmi l'assistance²⁷, se tient Paul Broca (1824-1880) : encore indéterminé mais plutôt favorable aux localisateurs, il est quelques jours plus tard confronté à « Tan », un Monsieur Leborgne âgé de 55 ans, souffrant d'épilepsie depuis sa jeunesse et paralysé du bras droit puis par la suite de tout le côté droit. Ses capacités gauches étaient intactes de même que sa parole (Tan était une interjection qu'il prononçait fréquemment entre autre obscénités). De même son intelligence paraissait normale. Broca diagnostique alors une lésion gauche de caractère évolutif et demande à Auburtin un second avis qui confirmera son diagnostic. Dès la mort de Leborgne il procède à l'autopsie et identifie le foyer initial des lésions au niveau de la « *partie moyenne du lobe frontal* » de l'hémisphère gauche qu'il juge responsable « *dans le cas actuel de la perte de la parole* ». Il trouve confirmation chez Lelong, un autre malade, dont l'altération de la parole est similaire et se limite à quelques mots usuels sans pour autant être paralysé : Non seulement ces observations confirment ses observations passées chez M. Leborgne mais de plus elles infirment la thèse des unitaires : une lésion d'un lobe hémisphérique n'empêche pas la motricité ou une intelligence. De même, il constate qu'on retrouve ces lésions au niveau gauche ce qui entrainera chez lui dans les années une

26 p.147 in [52]

27 p.137 in [18]

conviction progressive de l'individualisation des hémisphères : plusieurs lettres éditées dans le bulletin d'anthropologie avancent des données concernant la fonction croisée du cerveau et la localisation du langage à droite. [10] S'il est respecté et considéré, certaines critiques se font sentir en particulier Anglaises : contemporain de Jackson, celui-ci critique Broca sur le simplisme de cette hypothèse d'une zone unique du langage. Jackson préfère au contraire considérer le langage comme une fonction complexe issue d'une volonté motrice volontaire mais aussi automatique. Il étend le langage à plusieurs zones et nie l'existence d'une faculté de langage unique : il considère les lésions de Broca comme un modèle unique d'aphémie issu d'une lésion unique sur une composante du langage et non sur son ensemble. Il intègre les troubles langagiers à des lésions plus générales qui atteignent les corps striés et remettent en cause la motricité volontaire de l'individu, sans toutefois que l'automatisme involontaire de l'expression disparaisse. Peu à peu, et devant les critiques récurrentes allant dans le sens de Jackson, Broca se lasse de ces questions sur le langage et s'intéresse de plus en plus à l'anthropologie (cf. préhistoire) et poursuivra ses travaux d'anatomie : connu pour ses travaux sur la taille des cerveaux (visant à démontrer la supériorité masculine) il publia tout de même une étude poussée du système limbique.

Les travaux sur le langage qu'a réalisés Broca quoique toujours exacts (l'aire de Broca correspond à la région motrice du langage articulé) certes situent avec précision une zone impliquée dans le langage et font pencher la balance vers les localisationnistes, ils n'en demeurent pas moins soumis à la critique car le langage est une fonction complexe : en réaction à Broca se met en place une hypothèse associationniste. C'est Bastian qui avance cette théorie relevant les diverses formes du langage (écrit, parlé, compris) et qui en 1869 avance l'hypothèse actuelle : Broca n'a découvert que l'aire kinétique qui correspond au langage²⁸.

Carl Wernicke (1848-1904) confirme cette hypothèse associationniste en étudiant les afférences sensorielles : à la différence de Broca, il s'intéresse aux patients dont l'élocution est correcte sans comprendre ce qu'ils disent : dans ce cas là, il implique une lésion au niveau du lobe temporal gauche. De même, il définit une aphasie de conduction qu'il prédit entre la zone temporale gauche et celle de Broca. Offrant des vues théoriques sur les différentes zones d'aphasie, il confirme la théorie associationniste et reprend les diverses théories de l'aphasie (insuffisamment développées par la suite par Kussmaul et Lichtheim) en 1885 et 1886 : dans deux articles, il distingue deux niveaux de langage : l'un « mécanique » de l'audition et de phonation, l'autre vers les aires motrices, sensorielles et verbales qui sont reliés aux centres de conceptualisation des objets.

28 p.141 in [18]

Entre les deux articles de Wernicke, Charcot aura présenté un schéma dit de la cloche de Charcot qui représente les interconnexions cérébrales responsables du processus du langage.

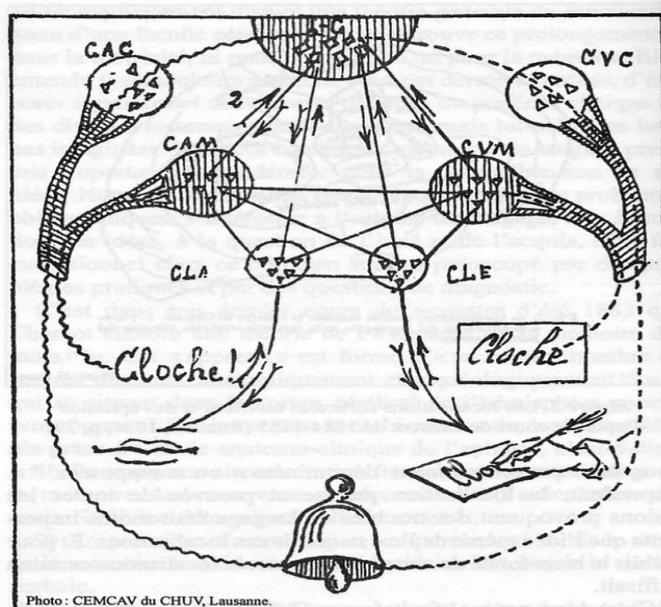


Figure 6. Le « schéma de la cloche » de Charcot, 1884 (Ballet, 1886, p. 7)

Illustration 10 : Illustration des mécanismes du langage selon Charcot

3) L'étude du cortex moteur :

Nous l'avons vu, la naissance et la maîtrise de système électrique a permis à Fritsch et Hitzig une motricité périphérique. Par les courants localisés, ils stimulent des zones relativement petites et peuvent déterminer ainsi cinq groupes musculaires. De même, Jackson, en 1870 étudie la progression des crises dans ce qu'on appelle aujourd'hui la marche jacksonnienne : d'un point de départ focal et distal, les crises d'épilepsie Jacksonniennes partent du petit doigt ou du gros orteil pour finalement intéresser progressivement tous les muscles successivement :

« la marche de la crise, l'ordre dans lequel les différentes parties du corps sont envahies révèlent la disposition des foyers correspondants dans la circonvolution pré centrale »²⁹.

1870 est aussi l'année où Fritsch et Hitzig localisent plusieurs aires motrices dans les lobes frontaux du chien par les mouvements réflexes suite à la stimulation électrique corticale. De plus, ils montrent que l'ablation de la zone à laquelle ils attribuent le mouvement de la patte, sans la paralyser totalement modifie profondément l'équilibre et la posture de l'animal. Fort de tous ses travaux, un médecin Écossais, David Ferrier (1843-1928) arrive au National Hospital

²⁹ p.145 in [18]

for the Paralyzed and Epileptic. Il rencontre Jackson avec qui il sympathise pour avoir reçu notamment la même formation auprès de Laycock (1812- 1876) sur les fonctionnements moteurs et cérébraux. De même, il put avoir l'opportunité par l'entregent médical, d'obtenir un poste expérimental au West Riding Lunatic Asylum d'York, où on lui proposa de poursuivre les recherches menées par Laycock puis par Jackson. Disposant d'un équipement de pointe il commença une nouvelle série d'expériences à partir de 1873. Précisant les travaux faits précédemment, il détermine 15 régions motrices, ces travaux concordent avec ceux de Jackson. Il note même que des stimulations au niveau des lobes pariétaux et occipitaux de ces animaux induisent des réactions voisines de celles des stimuli sensoriels : pourtant leur ablation n'entraîne aucun déficit moteur. Il confirme ainsi que tout le cortex n'est pas moteur et peut à partir du singe localiser quelques fonctions sensorielles. L'ensemble de ses travaux sera publié en 1876 dans *The fonction of the brain*³⁰. L'ouvrage connut un succès immense et les moyens et les méthodes qu'il appliqua font qu'il est considéré aujourd'hui comme le père de la neurochirurgie. A priori définitivement démontrée, la théorie localisationniste observe pourtant quelques récalcitrants. Ainsi l'Allemand Goltz observe que l'ablation des supposées zones motrices ou visuelles se restaurent en quelques semaines. Une célèbre conférence a lieu dans laquelle Ferrier défend devant Goltz ses théories : en ces temps post Darwinistes, Ferrier prétend que les dégâts récupérables chez le chien auraient été définitifs chez les espèces plus évolués comme le singe ou l'homme . De même, au cours de cette même conférence, bien que n'ayant pas le dernier mot, Ferrier finit par faire admettre à Goltz qu'il semble bien que le lobe frontal soit en relation avec les déficits moteurs à l'inverse des zones postérieures plutôt réservées aux sensations. Une conférence d'experts internationaux va alors les départager chacun présentant ses animaux : un chien pour Goltz et deux singes pour Ferrier dont un avec subit une hémisphérectomie frontale motrice (il était donc hémiparétique) et l'autre l'ablation des centres nerveux auditifs. L'autopsie et l'examen de la substance grise par la suite donnèrent plutôt raison à Ferrier du fait de la grande rigueur de son travail. Charcot, un des experts présents ce jour-là. Fervent partisan de Ferrier il développe ses théories et prétend identifier l'aire motrice corticale en 1877 : en réalité, il y englobe une partie de l'aire sensorielle (circonvolution pariétale) suite à une mauvaise interprétation des résultats sur les cellules de Betz (1834- 1894). Ces erreurs ainsi que l'acharnement de quelques unitaires tel que Brown Sequard (1817- 1894) donnent lieu à quelques débats virulents, notamment sur l'existence d'un centre cérébral. Peu à peu, les localisationnistes finissent par triompher tout de même avec un consensus commun. Notamment, Babinski (1857- 1932) et son fameux réflexe confirment les voies pyramidales dont plusieurs auteurs avant lui avaient parlé. Par la suite, la

30 p.162 in [52] p.147 in [18]

localisation fait école et Brodmann assisté de Vogt établissent une cartographie cérébrale basée sur les structures histologiques : en 1909, il définit ainsi 47 aires cérébrales. Contestée à l'époque, elle est toujours la plus communément acceptée à l'heure actuelle dans divers traités de neurologie. Les aires motrices sont définitivement établis par Sherrington (qui a par ailleurs étudié les différents mouvements réflexes et la moelle épinière) puis Dejerine³¹ en 1914. Ce travail a nécessité la contribution de plusieurs scientifiques de renom notamment Betz (dont les cellules géantes portent le nom) et Fleschsig ayant confirmé ainsi les hypothèses de Jackson et Ferrier.

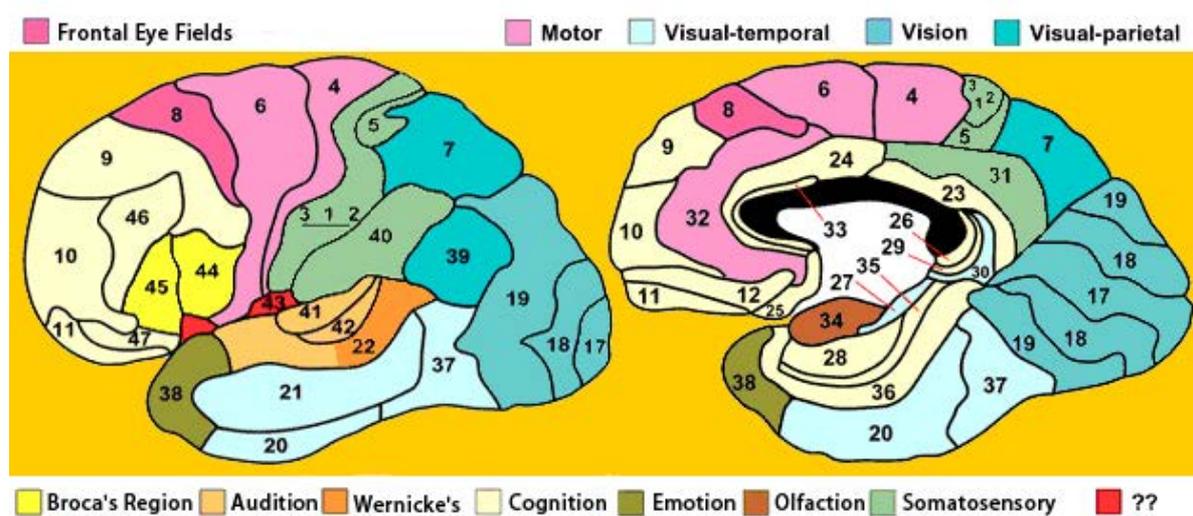


Illustration 11 : cartographie des aires de Brodmann

III- La naissance de la cellule nerveuse.

Le microscope s'est progressivement perfectionné du fait des écoles allemandes. En France René Dutrochet trouve des cellules de limaces ayant de très gros corps cellulaires : il voit dans ces cytoplasmes étendus la ressource d'énergie nécessaire pour la transmission énergétique au muscles par les nerfs. Rappelons qu'à l'époque, la théorie cellulaire n'a été qu'évoquée par Hook avec les débuts de la microscopie. C'est Jan Purkinje (1787-1869) qui développe à l'aide de nouveaux microscopes et de coupes plus fines la science qu'est l'histologie. Il découvre différents types cellulaires en particulier au niveau du cœur (les fibres de Purkinje) et isole également dans le cervelet des neurones géants, sans toutefois faire de lien entre axone et corps cellulaires cérébelleux. C'est d'abord le botaniste Schleiden³², ami de Schwann (1810- 1882) qui détermine la structure cellulaire du milieu végétal. Schwann adopte cette

31 p. 155 in [74]

32 p. 218 in [52] et p. 162 in [18]

structure pour le tissu animal et identifie la gaine de myéline, le dépôt graisseux autour du neurone, qu'il préfère ne pas assimiler directement au neurone. De plus, après lui, on pourra considérer désormais le cerveau comme un tissu comme les autres ce qui n'était pas forcément le cas auparavant : en effet, le tissu est graisseux (ce qui conditionne la distribution médicamenteuse : les médicaments trop hydrophiles n'arrivent pas par voie générale à l'encéphale) et se prête très peu à la dissection (d'où le hiatus entre les premières descriptions microscopiques et les véritables études histologiques, en particulier pour le cerveau) par son côté flasque. Par la suite, un des grands noms de l'histologie a été Otto Deiters, élève de Virchow, qui a contribué de manière importante à l'histologie naissante (il a notamment influencé Charcot). Deiters utilise la fixation au bichromate d'argent et au carmin ce qui lui permet de réaliser des coupes fines. Référence de l'époque en matière d'histologie, il meurt précocement du typhus. Ses travaux en cours seront repris par Max Schultze qui finalisera le manuscrit : il développe notamment les procédés de fixation utilisés par Deiters (1834- 1863) qui permet de durcir les coupes histologiques et d'avoir un tissu stable à observer. Il publie notamment les corps étoilés des neurones ainsi que la détermination des extensions cytoplasmiques du soma et la naissance d'un seul cylindre par neurone. Enfin Deiters repris par Schultze avance la théorie cellulaire du neurone supposée par Schwann. Cette théorie envisageant le système nerveux comme un ensemble de cellules discontinues sera également l'objet d'une polémique qui durera jusqu'au début du XX^{ème} siècle, opposant les deux futurs premiers Prix Nobel de Médecine. En effet, à l'époque dans les années 1860-1870, de violents débats plus biologiques que métaphysiques cette fois (par rapport à la localisation des aires corticales et la place de l'âme) opposent les partisans d'un système nerveux cellulaire, où les neurones sont en contiguïté mais des cellules bien différenciées et unitaires à ceux d'un système nerveux réticulaire où il n'y a pas d'individualisation cellulaire.

Camillo Golgi (1843-1926) est médecin à proximité de Milan et développe une nouvelle technique de coloration au nitrate d'Argent : capté par les neurones mais pas par toutes les autres cellules, cette coloration de Golgi imprègne toutes les cellules nerveuses et apparaissent noires sur un fond clair pour Ramon y Cajal (1852- 1934), pourtant l'adversaire de Golgi, le progrès ne fait aucun doute :

« l'œil, habitué aux inextricables lacis du carmin et de l'hématoxyline [...] est déconcerté. Ici, tout est simple, clair, sans confusion. Il n'y a plus à interpréter. Il n'y a qu'à voir et constater »³³

Pourtant, loin d'apaiser les conflits, Golgi parvient à des conclusions réticularistes : ils voient dans les dendrites les éléments servant d'interface entre un réseau réticulaire et les vaisseaux

33 Extrait de Ramon y Cajals in [18] p.65

sanguins : ces extensions sont cantonnées à un rôle nutritif d'un système très enchevêtré constituant un grand réticulum. Sur un ordre plus anatomique et physiologique, cette vision unitaire du système nerveux rejoint pour Golgi la théorie unitariste du point de vue de l'organisation cérébrale. Il peut prétendre d'autant plus à cette théorie qu'il décrit la structure subcellulaire portant son nom aujourd'hui est qui est toujours valable : l'appareil de Golgi qui d'autre part a également les propriétés d'un réticulum. Ces travaux sur la coloration du système nerveux ainsi que sur de nombreux autres types cellulaires et pathologiques (il décrit le cycle du paludisme) lui valent une renommée internationale qui assurent une influence non négligeable pour les partisans du système nerveux réticulé. Dans le même temps, un médecin espagnol Ramon y Cajals, isolé internationalement, commence à être connu. Très au fait de la technique de Golgi il modifie le protocole de la coloration. De plus, il utilise des tissus moins myélinisés ce qui améliore la diffusion du colorant à l'intérieur du tissu nerveux. Disposant d'un matériel de pointe en microscopie, il réalise des coupes nerveuses profondes et peut ainsi étudier les diverses connections. Très vite, ses travaux sont remarqués par les universitaires allemands. En 1889 il est invité et connaît un réel succès au congrès de Berlin en 1889. Il fait ainsi une entrée triomphale dans l'histologie nerveuse et définit le neurone comme une entité bien définie donc s'opposant ainsi à Golgi. L'ensemble de ses travaux est publié en 1899 puis traduit notamment en Français. Ils contribuent à étayer la théorie cellulaire ayant observé le développement axonal à partir du soma. Enfin, dans la même époque, les travaux de Sherrington le conduisent à créer le concept de synapse en 1897 pour décrire la discontinuité du tissu nerveux. Le débat n'en est pas moins ouvert et il faudra attendre le microscope électronique pour observer la synapse. Le point d'orgue de la lutte entre Ramon y Cajals sera la présentation de leurs résultats suite à leur attribution du Prix Nobel de médecine en 1906. La présentation des travaux des deux scientifiques se conclue par une belle victoire de Ramon y Cajals qui expose ainsi la théorie neuronique. La veille, Golgi s'était montré beaucoup plus polémique voire sur la défensive pour défendre la position réticulaire. L'exposé de Ramon y Cajals est au contraire solide, bien établi et même documenté par Golgi. Ainsi la théorie neuronique l'emporte sur le modèle réticulaire de Golgi.

1) Les premiers neurotransmetteurs et la synapse chimique.

La théorie neuronale démontrée et adoptée par l'ensemble du milieu scientifique ne doit pas faire oublier une donnée : on ne sait toujours pas comment l'information circule d'un neurone à l'autre. Nous l'avons vu, Du Bois- Raymond prophétise que seules les énergies chimiques ou

électriques permettent d'expliquer les résultats physiologiques, il n'en reste pas moins mystérieux. De plus si l'électricité a servi à l'expérimentateur pour les stimulations nerveuses, il n'en demeure pas moins un doute. Jackson y voit au contraire une énergie dégagée par catabolisme chimique. C'est Claude Bernard³⁴ (1813- 1878) qui le premier a mis en évidence un rôle chimique au niveau de la jonction neuromusculaire en étudiant les propriétés du curare. Par la suite, Vulpian un collaborateur de Charcot reprend ses travaux et montre que le curare pour intoxiquer la jonction neuromusculaire, interrompt le message nerveux. Ces résultats moléculaires ont été observés avec les premières synthèses chimiques : ces observations sont confortées par Oliver et Schäfer qui découvrent que les effets vasoconstricteurs d'extraits surrenaliens sur la souris puis sur la pression artérielle canine. Ces effets sont validés par Lewandowsky, un neuropsychiatre russe et Langley de la faculté de Cambridge. Ils rapprocheront de plus l'ensemble des effets d'injections de cette glande à la stimulation du nerfs du système sympathique. C'est un élève de John Langley, Thomas Elliott qui isole par la suite l'adrénaline comme l'effecteur chimique de la surrénale. Il conclut de plus qu'il y a des substances réceptrices pour d'autres substances chimiques qui sont dans cette fin de XIX^{ème} identifiées et leur rôle sur les tissus en particulier musculaire rappelle celui de la stimulation nerveuse. Ainsi, Langley (1852- 1925) s'inspirant des travaux de Vulpian et Charcot montre que la nicotine permet la contraction musculaire pour se désensibiliser très vite et qu'elle a un rôle antagoniste au curare, agissant toutes les deux à la surface du muscle au niveau de la jonction neuromusculaire.

De même, en 1906, un pharmacologue Américain découvre les puissants effets hypotenseurs de l'acétylcholine molécule synthétisée en 1867. Dale (1875- 1945) en 1913, étudiant les effets de l'ergot de seigle, compare les effets d'une injection d'ergot et une substance muscarinique qu'il identifiera comme étant l'acétylcholine. Ces conclusions seront reprises par Otto Loewi (1873- 1961) qui détermine la présence d'une « substance vagale » qui apparaît dans un liquide physiologique perfusant un cœur de grenouille après stimulation vagale. Cette substance est ensuite injectée à un second cœur de grenouille qui ralentit. Il démontre ainsi en 1921, que la stimulation vagale libère une substance particulière qui permet les effets du nerf. D'autres expériences suivront montrant que c'est bien l'acétylcholine la substance effectrice du système nerveux parasymphatique.

Cette théorie laisse supposer qu'il existe une molécule qui a la même fonction pour le système nerveux sympathique et qui a une structure proche de l'adrénaline. Cette théorie est avancée en 1921 sous le terme de « sympathine » et la noradrénaline sera identifiée en 1946 par Ulf Svante von Euler. Malgré tout, les partisans d'un système nerveux électrique restent nombreux

34 p.275 in [18]

et il s'établit un consensus autour de la synapse chimique dans le système nerveux périphérique. Cette incertitude quant à la nature du message transmis durera jusque dans les années 1960. Par exemple, Berger interprétera les résultats de ces EEG comme un transfert d'énergie chimique en chaleur puis en énergie électrique. Il faudra les travaux d'Huxley (1917-1912) et de Hodgkin (1914-1988) en 1952 étudiant les concentrations de part et d'autre de la membrane des concentrations en Cl^- , Na^+ , et K^+ pour déterminer les différences conductances conditionnant la dépolarisation et les mécanismes de transmissions du message le long de l'axone et les progrès de la microscopie électronique pour mettre définitivement fin à la théorie électrique de la synapse dans les années 1960.

IV- L'explosion culturelle du XIX^{ème} siècle : Les maladies mentales

Sur bien des points, le XIX^{ème} siècle a modifié les mentalités. L'esprit de la Révolution ayant été propagé par Napoléon I^{er}, il s'ensuit une instabilité politique en France notamment mais également partout en Europe : c'est ainsi le siècle où l'Allemagne se créera ainsi que l'Italie. C'est aussi un siècle qui débute avec une rivalité Franco-Britannique intense (Citons la célèbre bataille de Trafalgar par exemple) mais qui finira par une entente cordiale au niveau politique et sans doute plus grande au niveau des sciences : nous avons notamment vu comment Charcot a su profiter des neurosciences Britanniques de Ferrier. Ces grands bouleversements ont permis de repenser la Médecine et notamment la maladie mentale : si les campagnes Napoléoniennes ont permis des progrès et le développement de nouvelles techniques en particulier dans la chirurgie traumatiques, d'autres changements se font sentir. Malgré l'émulation qu'entraînent les confrontations d'opinions scientifiques, religieuses et politiques, les passionnants débats scientifiques que l'on a vu sont bien loin du quotidien de « l'aliéné ». C'est Pinel qui amorça ce mouvement expérimental en déchainant les aliénés confinés dans les cellules de la Salpêtrière. Il sera suivi par un autre célèbre aliéniste Esquirol qui aura différents postes à responsabilités sous les différents régimes qui suivent la chute de l'Empire. Intéressé de près par les différentes maladies nerveuses, il utilise l'observation clinique des aliénés et consacre une œuvre « testamentaire » aux affections qu'il a pu observer. Outre son célèbre nom, on peut retenir de ce médecin qu'il n'aura de cesse d'intervenir auprès des différents ministères³⁵ pour revendiquer des hôpitaux spécialisés pour les aliénés (comprenant les hystériques et les épileptiques). Partisan du regroupement et de la spécialisation, il n'hésite pas à mettre en œuvre des expériences à la Salpêtrière même, y

35 p. 4 in [6]

compris sur des épileptiques (sans grands résultats). Un autre nom marquant de l'épilepsie est Herpin, un des pionniers de l'épilepsie tout comme le fut Tissot. Également Suisse, il étudie la maladie d'un point de vue totalement clinique : il contribuera notamment à décrire les épilepsies focales juvéniles et fera un premier point statistique vis à vis des thérapeutiques constatant soit l'efficacité des traitements (valériane adjoint ou non d'oxyde zinc) (49 % de succès en 1852) soit une pharmacorésistance. Il constatera aussi l'influence d'une pathologie psychiatrique coexistante sur la réduction du succès d'un traitement. Enfin, il note la rémission spontanée de l'épilepsie dans 5% des cas. (*Du pronostic et du traitement curatif de l'épilepsie*, 1852).

Un ouvrage posthume *Des accès incomplets d'épilepsie* (1867) apportera des observations pathologiques sur les épilepsies myocloniques ainsi que sur l'accès de grand mal. Ces descriptions cliniques sont très précises à tel point Jackson lui rend notamment hommage en qualifiant les ouvrages de « remarquables ». D'autres médecins Français du milieu du XIX^{ème} siècle s'intéresseront surtout à l'hystérie mais également à l'épilepsie. Ainsi que le remarque E. Trillat, « l'histoire de l'hystérie est étroitement liée à celle de l'épilepsie »³⁶. Delasiauve commence pourtant à faire en caractérisant les différents mouvements, la durée de la crise ainsi que le pronostic dans son *traité de l'épilepsie* paru en 1854³⁷. Cette époque est en effet paradoxale : si les débats scientifiques comme dans les autres secteurs de la société sont vifs, et voient bien souvent, une science « athée » s'installer vis à vis d'une religiosité de l'esprit, ce nouveau champ est fertile en débats sur la place de l'âme des idées de l'intelligence, et artistes comme scientifiques voient toute une *terra incognita* dans l'Esprit de l'homme. Les méandres de l'esprit humain remplacent les visions purement mystiques même si elles sont bien souvent l'objet d'une autre forme de mysticisme. On retrouvera cet intérêt nouveau pour les sciences du cerveau dans la littérature foisonnante du XIX^{ème} siècle : Blandin, un des héros de Balzac et étudiant en médecine par exemple est fervent partisan de la phrénologie. D'autres artistes se sont aussi projetés avec la phrénologie : Flaubert, Sand etc... De même les pathologies mentales, les névroses sont au cœur de certaines œuvres littéraires de ce XIX^{ème} siècle. Citons par exemple *Le Horla* de Maupassant (qui mourra à 43 ans, fou en 1893) dont le héros sent la présence d'un personnage immatériel et sombre peu à peu dans la folie. De même, *Le cas étrange du Dr Jekyll et Mr Hyde* de Stevenson, où un respectable médecin provoque son double démoniaque qui finit par le supplanter et le détruire témoignent de l'intérêt accru pour la pensée en cette fin de siècle. Loin du positivisme d'Auguste Comte (1798- 1857) du début de siècle, les débuts de l'étude de l'inconscient offrent au contraire un

36 p. 33 in [67]

37 p.154 in [67]

nouveau champ spirituel où la divinité s'est éloignée. Ces perspectives de l'esprit touchent également la communauté scientifique qui de plus voit dans l'électricité et le magnétisme naissants de nouveaux outils de l'esprit : ce sera le grand siècle de l'hypnose qui déroutera plusieurs médecins. C'est notamment le cas de Luys³⁸ (1828- 1897), brillant anatomiste et médecin Français qui contribuera grandement à préciser la cartographie cérébrale : il décrira ainsi le thalamus et les noyaux en dépendant : le noyau sous thalamique sera ainsi nommé corps de Luys après la parution de son traité en 1865. Il participe également à la description clinique des maladies mentales après qu'on lui ait confié la direction de la maison de santé d'Ivry. Cette 1^{ère} carrière médicale, brillante, sera secondairement mise à mal par l'avènement de l'hypnose et de la maladie phare de cette fin de siècle : l'hystérie. En effet l'hypnose fascine la Science en cette fin de siècle et il sera mis en place une commission scientifique pour déterminer ou non son intérêt en médecine par Claude Bernard après qu'un médecin ait prétendu soigner certaines maladies nerveuses à partir d'objets métalliques. Ces travaux sont sources d'inspiration pour Charcot, qui étudie très sérieusement les troubles en particulier visuels de l'hystérie et les effets de la méthalothérapie [17] sur l'hystérie. On remarque que bien qu'il lui reconnaisse des caractères épileptiformes, il ne mêle pourtant pas les deux affections. A l'inverse, Luys sera totalement fasciné par le monde de l'hystérie et de l'hypnose et le conduira à mener des expériences farfelues. Rappelé à l'ordre par la commission sur l'hypnose, il ne continue pas moins de prodiguer des cours publics très populaires en particulier dans le milieu mondain. En revanche, il reste très critiqué dans le milieu médical ses spectacles étant tournés en dérision : on lui reproche notamment la bouffonnerie de ses sujets entre l'actrice et les filles de peu de vertu qui savent parfaitement simuler ce que Luys attend. Luys lui, en revanche, se laisse totalement berné et prend ses résultats très au sérieux ce qui dévalorisera sa réputation en tant que médecin. L'exemple de Luys est caricatural et montre bien les attentes de la société tant du point de vue de l'occultisme que des nouvelles doctrines scientifiques notamment sur le cerveau.

L'hystérie et Luys sont les exemples les plus frappants de ces modes, mais même Charcot s'est intéressé de près à ces phénomènes et s'il reste un grand nom de la Médecine, c'est aussi parce qu'il a réussi à étudier la maladie sans tomber dans les pièges que peut tendre la maladie. L'épilepsie, elle, reste beaucoup moins à la mode notamment parce qu'elle reste somatique et que des thérapies sont plus ou moins efficaces : on l'a vu, Herpin utilise les oxydes de Zinc et d'autres métaux sont employés. En 1857, Locock constatant les effets d'impuissance qu'induit le bromure, teste la substance sur les épilepsies hystériques cataméniales affichant un fort taux de réussite (13 patientes guéries sur 14). Ces résultats, sur l'inspiration de travaux Allemands

38 p.200 et suivantes in [52]

étaient connus en France dès les années 1850 : Bès de Berc rapporte un panorama plus complet de l'utilisation des bromures comme anti épileptiques à forte de doses d'après des publications Montpellieraines. Toutes sortes de bromures sont utilisés mais Ferré dans une thèse de 1890 fait un inventaire des divers traitements anti épileptiques : en dehors des bromures, quantité de recettes existent pour traiter l'épilepsie à base de camphre, d'éther, d'opium de fleur d'oranger etc... Il conclut vantant l'effet des bromures notamment de potassium. Ces recettes bien qu'efficaces témoignent aussi d'un certain air du temps : ce sont les propriétés d'impuissance qui ont poussé à faire des bromures un traitement d'abord de l'hystérie cataméniale puis de l'épilepsie. Désormais, suite aux avertissements de Tissot, un lien est fait entre épilepsie et sexualité et en particulier la masturbation : toute une littérature de la fin du XIX^{ème} siècle verra ainsi dans la masturbation un pourvoyeur de l'épilepsie et dans les bromures une solution aux deux problèmes [33;62].

C'est une autre « tare » de l'épilepsie : il y a non plus le diable mais le soupçon d'un vice intrinsèque de l'épilepsie. Ainsi même débarrassé de la religion, l'épileptique reste un sujet « à part » réceptacle de certains vices, qu'il faut soigner par les bromures. Cette vision perdurera et l'utilisation de bromures sera longtemps utilisé même au cours du XX^{ème} siècle et ce malgré l'avènement des barbituriques. L'épileptique vit ainsi reclus et un des meilleurs exemples est l'écrivain français Gustave Flaubert (1821- 1880) : très handicapé par le poids social que représentait son épilepsie, ce qu'il considérait comme une « *maladie de vieillard* » il vivra reclus dans sa maison ou partira faire de longs voyages de cures : si cette vie sans excès fut la source d'une œuvre littéraire prolifique et reconnue, elle n'en demeurait pas moins un poids du fait de l'isolement pour l'écrivain dont il se plaignait beaucoup dans sa correspondance . C'est également le cas de Fédor Dostoïevsky (1821- 1881) : l'écrivain russe dont la maladie l'obsédait était également sujets à de nombreuses dysthymies. De même, il n'hésite pas à faire intervenir différents personnages épileptiques dans ces romans. L'ensemble de son œuvre laisse transparaître une vision négative et met en scène différents personnages « écorchés vifs » au tempérament emporté et colérique lui ressemblant en cela [44]. La noirceur de son œuvre a été analysée par Freud, le dépeignant comme un narrateur cherchant à faire peur [44]. Quoiqu'il en soit, l'œuvre de Dostoïevsky ainsi que les témoignages que l'on a sur sa vie, corrélée à la correspondance de Flaubert, disent bien le statut particulier que représente le malade : en dehors des hôpitaux d'aliénés, même dans les hauts milieux conformément à ce qu'Hippocrate dit plus de 2000 ans auparavant et ce qui est observé aujourd'hui. L'épileptique soit de lui-même soit du fait du poids social que possède la maladie a une fâcheuse tendance à un repli sur soi.

D'autres cas plus ou moins avérés d'épilepsie toucheront des cas célèbres : citons par exemple Vincent Van Gogh diagnostiqué par Henri Gastaut (1915- 1995) lui-même mais dont le diagnostic a été infirmé par Michel Weber [76], optant plutôt pour une psychose maniaco-dépressive, les manifestations psychiatriques s'accordant peu avec une épilepsie. Un autre cas célèbre de ce siècle est l'empereur Napoléon dont le valet et Talleyrand ont décrit ce qui ressemble bien à une crise généralisée tonico clonique [50].

V- Les progrès thérapeutiques :

Un autre progrès thérapeutique va définitivement faire son apparition dans le traitement de l'épilepsie : en 1912, Hauptman prescrit aux épileptiques dont il a la charge un barbiturique qui est jusque là utilisé comme somnifère pour les aider à dormir. Il constate peu après leur efficacité sur les crises d'épilepsie de ces patients. Même s'ils ne sont pas de suite utilisés comme anti-épileptique, ils deviendront progressivement l'anti épileptique de référence, toujours utilisé de nos jours (Gardéna[®]). Les bromures resteront pourtant le traitement médical privilégié dans un 1^{er} temps. Plus tard dans les années 60, le développement de nouvelles molécules telles la Carbamazépine par exemple ou l'éthosuccimide. Ce sera en 1968 que les propriétés thérapeutiques anti-convulsivantes d'un solvant utilisé en recherche seront mises en évidence : ce sera le début de l'acide valproïque. [74]

PARTIE II :
Le système nerveux central et l'Epilepsie
de nos jours

Chapitre I : Le système nerveux central

I- Généralités

L'encéphale contient 10^{12} neurones, unité cellulaire physiologique du système nerveux et environ 10^{13} cellules de soutien de divers types : cellules gliales astrocytes, capillaires ... Ainsi, la physiologie et l'architecture complexe de l'encéphale se retrouvent également au niveau cellulaire où la fonction primaire de l'organe est assurée par seulement 10 % des cellules le composant.

Depuis Brodmann, la théorie des aires corticales a été confirmée et même étendue à un homonculus moteur et également les fonctions dites supérieures ont pu être localisées et/ou théorisées.

L'anatomie centrale a été également mieux définie à l'aide de nouveaux moyens d'investigation telle l'Induction par Résonance Magnétique (IRM), le scanner ou la formalisation des EEG. Nous ne pouvons ici que réaliser un résumé des connaissances actuelles, la complexité de l'encéphale restant toujours le sujet d'études et de découvertes : à titre d'exemples nous citerons par exemple l'application d'une théorie récente, la théorie des graphes linéaires – à la base informatique et mathématique, décrivant la connectivité de réseaux- qui a été appliquée à la mise en œuvre d'algorithmes utilisés pour décrypter des scanners.

Par rapport aux chapitres précédents, il faut souligner les progrès énormes technologiques bien sûr qui a permis une meilleure connaissance anatomique de l'encéphale et notamment à l'aide de processus non invasifs (sur l'humain notamment) tels l'EEG, le scanner ou l'IRM. Ces progrès, en apportant une « visualisation » anatomo-fonctionnelle de l'encéphale, furent d'un apport considérable pour la médecine et la compréhension biologique fondamentale, la caractérisation de maladies neurologiques telles la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer mais aussi les troubles psychotiques, la dépression et bien sûr l'épilepsie ou plutôt ses diverses formes.

Il ne faut cependant pas oublier que c'est au niveau microscopique que la compréhension des mécanismes biochimiques et moléculaires ont été démontrées et ont profondément modifié les concepts valables à la fin du XIX^{ème} siècle : si l'identification de plusieurs neurotransmetteurs, en particulier ceux du système nerveux autonome (Noradrénaline, Adrénaline, Acétylcholine), avait commencé, on en connaît aujourd'hui plus de 100 ainsi que leur parenté chimique et leurs voies de biotransformation et d'élimination.

Enfin, comme toute atteinte ayant une composante génétique, la pharmacogénétique a permis d'explicitier et de révéler certaines pathologies neuronales dites « canalaire » dont le mécanisme est impliqué dans certaines épilepsies.

Malgré tout, si les connaissances, les technologies, les banques de données, la thérapeutique progressent, l'encéphale représente un système interconnecté très complexe aux possibilités sans doute encore insoupçonnées. Nous allons voir ses principales caractéristiques, en particulier celles intéressant l'épilepsie sans pour autant prétendre être exhaustifs.

1) Eléments d'histologie et de biochimie de l'encéphale :

Le neurone est l'unité physiologique de base de l'encéphale. C'est une cellule polarisée qui assure la conduction unilatérale de l'influx nerveux. Elle reçoit des informations au niveau synaptique, où elle fait jonction avec d'autres neurones : sa zone dendritique subit des phénomènes de dépolarisation ou d'hyper polarisation selon les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique³⁹. La sommation des divers potentiels post synaptiques, donnera lieu à un nouveau signal qui partira du soma cellulaire et se prolongera tout au long de l'axone. Au niveau terminal, la variation des diverses conductances ioniques provoquera l'exocytose de neurotransmetteurs et ainsi la continuité du message .

Le neurotransmetteur lors de son exocytose agit en se liant à ses récepteurs au niveau du neurone post synaptique. Cette liaison est rapidement suivie du métabolisme enzymatique du neurotransmetteur qui sera recyclé au niveau des cellules gliales et nerveuses entourant la synapse.

Au niveau post synaptique, les signaux induits peuvent être électriques avec des récepteurs canaux ou métabotropiques. Dans un cas comme dans l'autre, que ce soit une conséquence directe (récepteurs canaux) ou indirecte (Récepteurs métabotropiques), la perméabilité puis la conductance des ions post synaptiques à la membrane vont être modifiées et il s'en suivra la naissance d'un potentiel d'action dû à l'activation post synaptique de canaux voltages dépendants. Ces canaux, très divers, assurent toute l'étendue et la modulation du signal : spécifiques d'un ion (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-), ils sont ubiquitaires dans le SNC et jouent un rôle particulièrement important dans la transmission du potentiel d'action que ce soit par la dépolarisation membranaire (pour les cations) ou l'hyper polarisation membranaire (Cl^-) Ils peuvent également jouer d'autres rôles : par exemple le courant calcique se propage tout le long de la membrane et provoquera l'exocytose des vésicules de neurotransmetteur. Il faut

39 Chapitre 2 : les signaux électriques de la cellule nerveuse *in* [55]

également signaler que le calcium est un ion impliqué chimiquement comme second messager et réactif des voies physiologiques et pas seulement pour ses propriétés de liaison électriques. Quoiqu'il en soit, l'ensemble de ses récepteurs canaux, malgré le rôle mécanique qui leur est attribué, présente de grandes variations ne serait ce que génétique : Il existe plus de 100 gènes qui codent pour l'ensemble de ses récepteurs canaux. Chacun a des propriétés différentes, en particulier concernant sa fréquence, sa rapidité d'ouverture, de repolarisation son substrat spécifique etc... mais tous conduisent à assurer le maintien du potentiel de repos en l'absence de signal neuronal et la continuité du signal puis le retour à l'état de repos lors de la transmission synaptique.

L'importance de ces récepteurs canaux, qu'ils soient voltage dépendants ou directement impliqués par leur liaison aux neurotransmetteurs vient bien sûr de leur fonction, mais également de leur diversité et aussi de leur utilisation thérapeutique en tant que cibles des molécules actives. En particulier, des mutations génétiques à leur niveau peuvent impliquer des épilepsies voire des pharmacorésistances (gènes *SCN*). Les récepteurs canaux présentent ainsi des propriétés physiologiques, phénotypiques thérapeutiques et génétiques uniques et sont regroupés en superfamille du fait de leur propriétés particulières.

2) Les Neurotransmetteurs : exemple du Glutamate et du GABA

Une autre cible particulière, elle aussi à la base de la physiologie nerveuse est l'existence de neurotransmetteur. Le terme de neurotransmetteur recouvre plusieurs propriétés dont la présence dans le neurone présynaptique, sa libération suite à un influx de Ca^{2+} , permettant l'exocytose du neurotransmetteur par fusion de la vésicule présynaptique et de la membrane du neurone pré synaptique. Enfin, bien sûr, la molécule libérée doit posséder des récepteurs sur la membrane post synaptique. A ce jour, on connaît plus d'une centaine de neurotransmetteurs de taille et de structure variable. Comme énoncé dans la partie précédente, les premiers neurotransmetteurs à avoir été mis en évidence ont été l'acétylcholine ainsi que l'adrénaline et la noradrénaline. Dans le cas qui nous intéresse ici, nous parlerons essentiellement des 2 neurotransmetteurs majoritaires dans le système nerveux central, le glutamate et l'acide γ amino butyrique ou GABA. Ces deux neuropeptides sont respectivement les principaux neurotransmetteurs excitateur et inhibiteur du SNC et le contrôle de leur libération ou de leur action est une cible thérapeutique majeure. De même et c'est ici le cas, les récepteurs de ces neurotransmetteurs sont également des cibles pharmacologiques.

a- Le Glutamate (Glu)

Le Glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du SNC et serait libéré par plus de la moitié des synapses cérébrales⁴⁰.

Acide aminé non essentiel, synthétisé *in situ*, il est issu soit de la glutamine libérée par les cellules gliales, soit de l' α -cétoglutarate un intermédiaire du cycle de l'acide citrique. Stocké dans des vésicules, il est pris en charge par les cellules gliales et les terminaisons présynaptiques après sa libération par des transporteurs spécifiques. Il est reconverti en Glutamine par la glutamine synthétase et sera transféré dans les cellules nerveuses. La glutaminase retransforme la glutamine en glutamate dans le cytoplasme du neurone avant son restockage vésiculaire. On connaît plusieurs types de récepteurs au glutamate, dont les récepteurs NMDA, les récepteurs AMPA et les récepteurs kaïnate. Ce sont les 3 récepteurs ionotropes du glutamate permettant un passage non sélectif de Na^+ et de K^+ . De même le récepteur NMDA permet l'influx calcique dans la cellule, Ca^{2+} intracellulaire qui par la suite agira comme second messenger. Autre particularité de ces récepteurs, ils ont un temps de réaction plus lent que les deux autres récepteurs. Les récepteurs AMPA et kaïnate sont également des récepteurs ionotropes du Glutamate à dépolarisation rapide. Les récepteurs AMPA sont des récepteurs postsynaptiques alors que les récepteurs kaïnate peuvent être des récepteurs présynaptiques servant à la régulation de libération de Glutamate. A côté de ces récepteurs canaux, d'autres récepteurs métaboliques peuvent aussi être les cibles post synaptiques du Glutamate : leur activité est plus lente et peut augmenter ou diminuer l'excitabilité du neurone au glutamate en mettant en jeu la machinerie intracellulaire donc d'action à plus long terme. Le glutamate est un acide aminé particulièrement intéressant du point de vue physiologique puisqu'il existe des connexions thalamiques et striatales avec le néocortex. De même, l'hippocampe est richement innervé en neurones glutamatergiques : cette innervation particulière ainsi que les propriétés de potentialisation à long terme sont la base physiologique de la mémoire. Il a été montré également que les atteintes anatomiques de l'hippocampe telle la sclérose de l'hippocampe est responsable de certaines épilepsies. Enfin, le modèle présenté ci après d'épileptogenèse met en jeu l'hippocampe et ses projections pour expliquer la synchronisation de la crise.

b- L'acide γ amino butyrique ou GABA

Le Gaba est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC et le neurotransmetteur le plus
40 p. 126 in [55]

répandu. Tout comme le glutamate, le GABA est synthétisée in situ au niveau des cellules gliales et il est transporté sous forme de glutamine. Issu de la décarboxylation du Glu par la glutamate décarboxylase nécessitant la vitamine B6 comme cofacteur, il est également impliqué dans le métabolisme oxydatif comme précurseurs d'intermédiaire du cycle de Krebs. On connaît deux récepteurs primordiaux aux glutamate : Le récepteur GABA_A est un récepteur ionotrope favorisant l'entrée de Cl⁻ donc l'inhibition cellulaire. C'est un récepteur bien connu en pharmacologie et qui concerne particulièrement l'épilepsie puisqu'il intéresse les BZD ainsi que le phénobarbital. Ce même récepteur peut également être la cible de neurostéroïdes (qui améliorent la transmission GABAergique à ce niveau-là). Ce récepteur est trans membranaire et il existe une plasticité au niveau des différentes sous unités qui permet des récepteurs hautement spécifiques, notamment par rapport à l'affinité au GABA ou aux modulateurs tels les neurostéroïdes.

Le Récepteur GABA_B est un récepteur métabotropique qui, couplé à une protéine G, diminue la perméabilité cellulaire au Ca²⁺ et augmente la perméabilité au K⁺, donc d'une réponse d'hyperpolarisation bien que ne passant pas par l'intermédiaire d'un canal Cl⁻. Les projections GABAergiques sont ubiquitaires dans le SNC : ils sont notamment très présents au niveau des noyaux gris centraux, dans les cellules de Purkinje et dans les voies extra pyramidales où ils ont un rôle aussi bien dans la motricité que dans les fonctions cognitives ou les comportements.

II- Notions d'anatomie et de physiologie de l'encéphale [14] :

1) Rappels d'anatomie et d'histologie du cerveau (+ annexe 1)

L'encéphale tel qu'il nous intéresse est un organe qui s'organise autour de cinq vésicules, dont la complexité ne sera pas décrite entièrement ici mais seulement les données nécessaires à la bonne compréhension de l'épilepsie. Le télencéphale et le diencephale constituent le cerveau à proprement parler. Les autres développements : le mésencéphale le métencéphale et le myélocéphale constituent le tronc cérébral. Dans le cadre de l'étude de l'épilepsie, le cerveau est en particulier le télencéphale est la partie qui nous intéresse le plus. Cette partie est divisée en deux hémisphères qui se sont développés à partir de l'épendyme primitif. Les deux hémisphères constituent une masse ovoïde à la surface tourmentée qui constitue les circonvolutions : ces replis permettent une surface très importante qui est marquée par plusieurs sillons dont 4 sont importants à retenir puisqu'ils vont délimiter les lobes :

- La scissure de Rolando
- La scissure de Sylvius
- La scissure perpendiculaire externe

A ces trois scissures, s'ajoute la scissure inter hémisphérique central séparant l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche.

Ces différentes scissures délimitent 4 lobes, symétriques : le lobe occipital, temporal, frontal et pariétal. Comme nous en avons parlé précédemment, cette masse importante de matière grise recouvre les ventricules cérébraux remplis de LCR. Au dessous de la surface externe de matière grise, qui constitue le cortex cérébral, se trouvent les ventricules et le système limbique qui enferme les 2 ventricules supérieurs. De même c'est sous cette surface de matière grise que partent et s'individualisent les divers faisceaux qui relient le cortex à la moelle épinière. Ce sont ces fibres de projections qui constituent une des bases de la physiologie cérébrale. De même, constituant le toit des ventricules latéraux, d'importantes masses de fibres blanches dite d'association ou commissurales assurent la communication entre les deux hémisphères cérébraux : cet ensemble de fibres constitue le corps calleux.

Latéralement, en dessous de la scissure de Sylvius, on trouve 2 masses de substance grise : ce sont les corps striés divisés en deux noyaux : le noyau caudé et le noyau lenticulaire, séparé par une masse de substance blanche :

Physiologiquement, les divisions sont différentes puisqu'on distingue :

- le striatum, ensemble constitué du noyau caudé et du putamen (partie extérieure du noyau lenticulaire)
- Le pallidum, partie intérieure du noyau lenticulaire

Le télencéphale est ainsi recouvert en surface d'une couche plus ou moins fine de matière grise (de 1,5 mm à 4,5 mm) et on peut distinguer un cortex supérieur et un cortex inférieur et médian. Ces différences ont une base histologique et phylogénique puisque les compositions cellulaires vont en se complexifiant :

Les cortex inférieur et médian, proches des structures centrales et diencephaliques sont composées d'archeo cervelet et de paléocervelet. Ces cortex, phylogéniquement plus vieux, ont moins d'assises cellulaires et sont particulièrement présents dans la 5ème circonvolution frontale (gyrus hippocampique). Cette zone primitive de l'évolution comporte un faible nombre d'assise cellulaire peu diversifiées (trois couches cellulaires essentiellement piriforme). Elle est qualifiée d'archicortex pour la différencier du paléocortex, à même type cellulaire mais plus dense et surtout recouvrant une zone plus importante (gyrus parahippocampique et face ventrale des hémisphères cérébraux).

Par contre, les couches du cortex supérieur à proximité à la jonction du lobe frontal et du lobe pariétal comportent six assises cellulaires. Ce cortex a une structure qui s'étend sur l'ensemble de la zone corticale et a une diversité cellulaire importante : il est qualifié de néocortex. Ce cortex dévolu, à quelques grandes fonctions telles le cortex visuel ou le cortex moteur, ont une histologie plus complexe : Ces couches comportent notamment des cellules gliales mais aussi :

- des cellules pyramidales polymorphes dont certaines cellules géantes, les cellules de Betz, donneront le faisceau pyramidal
- des cellules étoilées dites granuleuses, qui reçoivent des afférences des aires sensitives, ces afférences ont été préalablement traitées par le thalamus
- d'autres cellules pyramidales assurent également des connections cortico-corticales.

Ces diverses structures histologiques suggèrent un traitement différent de l'information selon la structure histologique opposant en particulier le néocortex et l'archicortex et le paléocortex. La physiologie de l'hippocampe et des zones voisines reste cependant importante et primordiale puisque les gyri hippocampique et parahippocampique font partie du système limbique et assure la fonction mnésique du sujet.

La seconde partie du cerveau est le diencephale situé sous le tencéphale, de volume moins important. Il abrite quelques structures grises importantes ainsi que le 3^{ème} ventricule. D'importants noyaux gris et symétriques constituent les parois de ce second ventricule, il s'agit du thalamus, impliqué dans de nombreuses boucles de régulation. Il possède en particulier des projections télencéphaliques au niveau des aires motrices et prémotrices.

Le thalamus est séparé du corps striés par une masse de substance blanche que l'on appelle la capsule interne. Ce sont l'ensemble des faisceaux corticaux qui empruntent la capsule interne, notamment les faisceaux pyramidaux.

Le thalamus et les corps striés forment les noyaux gris centraux. De même, la partie inférieure du diencephale est constitué notamment de l'hypothalamus, constitué de nombreux noyaux de substance grise. Dans sa partie postérieure, le plancher du diencephale présente 2 renflements mamelonnés constituant les corps mammillaires.

Thalamus, hypothalamus, corps mamillaires, hippocampe, amygdale et d'autres noyaux hypothalamiques ont une histologie corticale mais sont enfouis dans l'encéphale et bordés par différents amas de substance blanche : c'est le système limbique tel qu'il a été défini par Broca en 1878. D'une classification anatomique, il a été montré par la suite par Papez le rôle physiologique que jouait ces structures dans les émotions et la mémoire, si bien qu'on parle de

circuit de Papez ou de système HTMC (Hippocampe, Thalamus, corps Mammillaire gyru Cingulaire) pour désigner l'ensemble fonctionnel intervenant dans le système limbique au cours de la mémorisation par exemple.

Situés en périphérie du néocortex évoqué plus haut et à la lisière de la capsule interne et du corps calleux (*limbus, limbi* : le bord, la lisière), ce système est un intermédiaire important de différentes voies nerveuses. Le thalamus a notamment des projections au niveau des aires sensibles et motrices du néocortex par exemple.

Le tronc cérébral, situé sous le diencephale comporte de nombreux noyaux gris ainsi que d'importants cordons de substances blanches qu'empruntent les faisceaux moteurs et sensitifs. C'est un passage obligé pour les faisceaux cortico spinaux mais également, d'importantes masses de substances grises peuvent y donner naissance à des faisceaux (faisceau rubro spinal par exemple). Le tronc cérébral se divise en trois parties : métencéphale, mésencéphale et myélocéphale qui voient progressivement s'organiser substance grise et substance blanche comme dans la moelle épinière. Diverses structures le caractérisent qu'elles soient anatomiques ou physiologiques telles le pont de Varole, la protubérance annulaire, la substance réticulée, les olives bulbaires etc... C'est un point de carrefour important puisqu'il peut être la terminaison de faisceaux corticaux ou thalamiques, que c'est un passage obligé essentiel pour les voies cérébelleuses, impliqués dans la projection, la coordination et l'automatisme des mouvements par exemple. Il accueille également des noyaux de substance grise autonomes en relation avec la vie végétative contrôlant par exemple la respiration, l'automatisme cardiaque etc.

En particulier, certains noyaux du bulbe, donnent naissance à un nerf parasymphatique, le nerf vague. Il constitue la paire X des nerfs crâniens et est un nerf mixte car à la fois sensible et moteur.

2) Exemples de physiologie cérébrale : quelques exemples courants

L'anatomie cérébrale, nous venons de la survoler est complexe : tous les différents ensembles précités ont pour rôle primordial d'adapter l'organisme à la vie de relation et assure la transmission entre sensibilité et motricité. Il a aussi pour rôle de régler la vie végétative, à l'aide du système nerveux végétatif, qui peut être subdivisé en deux sous systèmes : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasymphatique. Nous allons voir à travers trois exemples ce qu'implique la physiologie de l'encéphale

a- Les voies motrices (+ annexe 4)

La motricité est une grande fonction du système nerveux. Elle passe physiologiquement par différentes voies, selon qu'elles soient volontaires ou autonomes. Il s'agit de voies dites descendantes (puisque qu'allant du cortex vers la moelle) et elles sont assurées par des faisceaux nerveux qui ont divers parcours. Ces faisceaux ont pour origine l'aire motrice principale dans la circonvolution frontale ascendante. On distingue les voies motrices principales, issues de l'aire motrice principale qui correspond avec l'aire n°4 cartographiée par Brodmann en 1903, et qui appartiennent à la motricité volontaire résultant de la volonté du sujet, des voies motrices secondaires dites involontaires. Dans ce dernier cas, les faisceaux sont toujours descendants mais proviennent du cortex prémoteur issues de l'aire n°6 de Brodmann : c'est une motricité dite involontaire car elle n'est pas voulue mais assure la motricité d'association.

Un mouvement dit volontaire suit les voies pyramidales, partant de l'aire n°4 de Brodmann dans la circonvolution frontale ascendante. Il emprunte la capsule interne et descend jusqu'au bulbe (myélocéphale). Il peut croiser l'axe longitudinal de la moelle au niveau de la décussation des pyramides et poursuivra son parcours du côté opposé dans les cordons spinaux jusqu'à la synapse avec le neurone effecteur au niveau de la racine antérieure du rachis : on parlera de faisceau pyramidal croisé.

Au contraire, il peut ne croiser l'axe médullaire qu'au niveau du neurone effecteur avec lequel il fait synapse : dans ce cas, le faisceau poursuit sa descente du même côté que l'aire corticale émettrice : il s'agit du faisceau pyramidal direct. La voie pyramidale est une voie motrice importante qui est du reste très simple puisqu'elle n'implique que deux neurones et une synapse. Cette voie est suppléée par d'autres voies, plus complexes d'origine corticale ou non . La voie motrice cérébelleuse comporte ainsi cinq synapses et six neurones : c'est une voie extra pyramidale, agissant du côté opposé de l'aire corticale lui ayant donné naissance, mais qui comporte un 1^{er} relais au niveau des noyaux du pont de la protubérance annulaire : s'ensuit un 1^{er} croisement du névraxe qui aboutit au néo cervelet puis un relais intracérébelleux (3^{ème} synapse) Un noyau cérébelleux se projette sur le noyau rouge opposé (2^{ème} croisement de l'axe) qui suivra le faisceau rubro spinal jusqu'au moto neurone effecteur, franchissant ainsi pour la 3^{ème} fois l'axe du corps. C'est une voie qui part de l'aire motrice frontale (aire n° VI de Brodmann). Il existe d'autres voies motrices également sous corticales et extra pyramidales rassemblant plusieurs structures du tronc cérébral : les voies rubro spinales en sont un exemple, des voies tecto spinales ou olivo spinales existent également.

L'essentiel de ces voies motrices secondaires a un rôle de contrôle du mouvement volontaire et agit sur le tonus musculaire, la motricité automatique ou d'association, la posture, l'équilibration la locomotion, le maintien des attitudes soit autant de mécanismes inconscients qui affinent et adaptent les mouvements commandés par le système nerveux volontaire. Ainsi ;, 85 % du cortex moteur concerne la motricité automatique et fait intervenir l'aire prémotrice n°6 de Brodmann.

Derrière une seule fonction du système nerveux, la motricité, a priori simple, c'est donc plusieurs voies et partant plusieurs neurones, noyaux ou synapses qui permettent à l'organisme de faire le mouvement voulu et approprié en relation avec le monde extérieur.

b- le système nerveux végétatif : exemple du nerf vague

Une partie du système nerveux est dite autonome car régissant des fonctions végétatives : c'est le cas du nerf vague. Il appartient au système parasympathique et se situe au niveau bulbaire. Ces effets physiologiques contrôlant la tension, diminuant la fréquence cardiaque et favorisant le relâchement des muscles lisses (tension, appareil digestif) sont connus et constituent un intérêt pharmacologique essentiel étant donné le domaine d'action important qu'il occupe. C'est de plus un nerf sensitif qui envoie des informations vers les centres viscéro- sensitifs et somato- sensitifs. Outre son importance physiologique sur les grands appareils de l'organisme, il agit également par ses projections ascendantes, à travers la substance réticulée ascendante, comme un important synchronisateur des structures cérébrales. C'est une illustration utilisée en thérapie qui montre qu'une dysfonction végétative a un retentissement cérébral Cette dysfonction ne concerne pas seulement le centre bulbaire concerné mais influera de manière décisive sur l'ensemble des structures supérieures qu'elles soient corticales ou sous corticales.

c- la mémoire (+ annexe 3)

le processus mnésique s'effectue en 3 étapes principales :

- la réception de l'information sensitive ou sensorielle dans les aires corticales primaires
- son transfert vers des régions cérébrales plus profondes pour son encodage et son stockage
- le rappel de l'information et son retour vers les aires corticales sensorielles

C'est un exemple d'interconnexion entre les aires corticales primaires (Aires motrice, somesthésiques, auditive et visuelle) et le système limbique. Ces relations passent également

par les aires associatives. Le système limbique intervient par le circuit de Papez que ce soit dans la phase de sélections des informations, l'encodage ou la restitutions de l'information. Il a été démontré en particulier la plasticité de l'hippocampe ou des phénomènes de plasticité à long terme ont été montrés :

L'hippocampe⁴¹ ou Corne d'Ammon, présente plusieurs couches de cellules pyramidales notamment les cellules CA1 qui reçoivent des stimuli de cellules CA3 ou collatérales de Schäffer. Cette synapse a montré une particularité : sous certaines conditions, le PPSE provoqué à la dendrite de CA1 est augmenté. Il faut que les dépolarisations post synaptique et l'envoi d'une stimulation pré synaptique soient concomitantes : Il y a une dépendance de l'état et la membrane post synaptique est déjà dépolarisée lors de la seconde stimulation (d'où la nécessité de fréquences supérieures). Ainsi la seconde stimulation provoquera un accroissement durable de la PPSE.

La PLT est également spécifique et ne concerne que la synapse activée par la collatérale de Schäffer et le neurone postsynaptique CA1 concerné : elle n'intéresse pas toutes les synapses concernées par la collatérale, et les synapses inactives le restent ; ceci va dans le sens de la dépendance de l'état nécessaire : il faut un maintien de la dépolarisation pour renforcer le signal et créer une PLT. (annexe 2)

L'associativité est également une autre propriété mise en évidence dans cette PLT. On vient de l'énoncer, il faut des signaux de hautes fréquences pour renforcer la synapse et pérenniser la PLT. Cette PLT n'intéresse qu'une synapse. Mais si un autre groupe de collatérales de Schaffer stimule un neurone CA1 pendant un signal de PLT, même si ce 2ème signal est faible, la synapse sera renforcée : il y a ainsi l'association d'une synapse renforcée et d'un second groupe de neurones. Cette facilitation permet la création d'un réseau de 2 ensembles distincts d'informations.

Les bases moléculaires de cette potentialisation à long terme sont connues et passent par les voies glutamaergiques : lors du stimulus, les canaux AMPA/Kaïnate laisseront passer le Ca^{2+} , induisant une dépolarisation. Les canaux NMDA sont eux bloqués par le Mg^{2+} à concentration physiologique. En revanche, si le signal est à haute fréquence, les dépolarisations successives du neurone postsynaptique entraînent une activation du canal NMDA qui devient voltage dépendant : le blocage induit par le Magnésium est levé et le canal devient perméable au Ca^{2+} . Cette dépolarisation se pérennise à long terme par le mécanisme intracellulaire du neurone post synaptique qui augmente l'exocytose et la présentation de récepteurs AMPA à la dendrite.

41 p.187-195 in [55]

De même, l'inactivation synaptique est également possible : il s'agit de la dépression à long terme (DLT) qui se produit après une stimulation à basse fréquence pendant un laps de temps plus long : Les PPSE sont ainsi déprimés pour quelques heures. PLT et DLT concernent les mêmes neurones et peuvent s'abolir mutuellement pour les mêmes synapse. Il existe d'autres zones de plasticité et des phénomènes semblables ont pu être montrés dans le cervelet. Un modèle animal d'épileptogenèse aborde le même principe d'activité répétitive de l'amygdale, qui fait appel aux mêmes mécanismes. Il existe également d'autres formes de potentialisation notamment faisant intervenir la variable temps : une succession précise d'évènements dans un temps donné peut provoquer une augmentation des PPSE. En revanche au delà d'un certain laps de temps, (100 ms), un stimulus atténuera le PPSE

Il s'agit de la plasticité synaptique à modulation temporelle.

Sans qu'il soit définitivement prouvé que ces mécanismes soient les bases des processus de mémorisation, ces mécanismes de plasticité que l'on retrouve dans les structures responsables de la mémoire constituent une piste solide aux voies d'encodage de l'information mnésique et de son rappel.

Chapitre II : Physiopathologie des épilepsies

L'épilepsie consiste en une hyper synchronisation de décharges excitatrices qu'elle soit localisée à une région ou qu'elle s'étende à l'ensemble de l'encéphale. Plusieurs modèles proposent donc une épilepsie à départ focal et utilise l'étude de l'initiation puis de la propagation et de la généralisation avant d'apporter la rémission.

Tout l'intérêt est de partir d'une zone donnée et d'étudier les mécanismes qui conduiront à un cerveau hyper synchrone. Le modèle mis en avant passe par une réaction dite en chaîne, où l'excitation anormale d'une synapse donc une hyperexcitation d'abord cellulaire puis à un réseau neuronal local puis enfin à toute une structure pour intéresser par la suite tout l'encéphale⁴².

Cette pathologie fait appel à divers mécanismes impliquant les transmissions en particulier Gabaergique et glutamaergique, des mécanismes non synaptiques de communication cellulaire (jonctions de type GAP, environnement ionique des cellules) ainsi que l'homéostasie du neurone impliquant les cellules de la glie.

Une zone idéale pour l'étude de cette hyper synchronisation pathologique est le système limbique. Il présente en effet plusieurs avantages comme modèle pour l'épilepsie : comme nous l'avons abordé pour la mémoire, le système limbique et en particulier l'hippocampe fonctionne physiologiquement par des mécanismes de synchronisation que ce soit pour l'encodage ou le rappel de souvenirs par exemple. La structure anatomique étant relativement simple et connue, les réseaux CA3, sa plasticité démontrée notamment avec les liaisons CA1 et leur projections locales au niveau d'autres zones du cortex, notamment le cortex prérhinal ont pu être étudiés.

I- Le principe d'embrassement (kindling)

Il a été montré qu'une stimulation faible mais quotidienne ne provoquant pas de réaction cérébrale finit par entraîner l'apparition de véritables crises : cette stimulation répétée est mise en évidence chez les rongeurs au niveau de l'amygdale et le principe est simple : une électrode ou une activité proconvulsivante active une zone de l'amygdale à des seuils infraconvulsivants⁴³. La répétition de ces influx a long terme finit par sensibiliser la zone étudiée (plasticité neuronale) et pour finir par déclencher une crise d'épilepsie. Ces

42 . Limbic network synchronization and temporal lobe epilepsy *in* [51]

43 p.202 encadré 8c *in* [55]

expériences sont très exploitées et courantes chez le rongeur dans le cadre de l'épilepsie. Récemment un modèle de crises audiogènes⁴⁴, c'est à dire provoquée par la répétition d'un son a pu être mise en évidence. Le rôle de l'amygdale a là aussi été démontré ainsi que le rôle des récepteurs NMDA [4] et des seconds messagers intracellulaires : La répétition sonore provoque une modification des réseaux réticulo-corticaux et réticulo-spinaux. De même, la création de nouvelles liaisons au sein de l'amygdale et ses projections corticales rendent ce schéma réactionnel permanent. Ce modèle rejoint expérimentalement celui évoqué plus haut de kindling chimique ou les mêmes réseaux moteurs proconvulsifs sont mis en jeu.

Concrètement, il a également été montré d'importantes capacités de dépolarisation de certaines cellules de l'hippocampe ou des cellules pyramidales du néocortex (couche V) : ce phénomène est physiologique chez l'humain et provoque une dépolarisation paroxystique, visible à l'Electroencéphalogramme appelée, PDS pour *Paroxysmal Depolarizing Shift*.

Moléculairement, les bases expliquant cette pointe de dépolarisation ont été évoquées : la haute fréquence du signal s'explique par les phénomènes de PLT qui modifie l'amplitude du signal par l'activation successive des récepteurs AMPA puis NMDA.

Le modèle du kindling a des bases moléculaires, anatomiques et physiologiques. La plasticité des neurones glutamaergiques, les phénomènes de mémorisation du système limbique et l'existence physiologique de cellules capables de PDS valident ainsi les modèles animaux comme humains d'initiation par kindling.

II- Phase de propagation :

Suite à une dépolarisation massive (entraînant une PDS) au niveau de l'hippocampe, les cellules pyramidales CA3 constitue un modèle d'extension du foyer de dépolarisation initial : elles sont en effet reliées par des synapses à d'autres cellules CA3, à d'autres couches cellulaires comme les cellules CA1, mais aussi elles sont aussi la source de différents réarrangements synaptiques en particulier dans les cerveaux sensibilisées par la pilocarpine (proconvulsivant) [3]. Ces nouveaux réarrangements synaptiques pourront donner lieu à un recrutement cellulaire plus important suite à une PDS en particulier de cellules elles- mêmes capables de PDS. Une cellule CA3 stimulant par décharges paroxystiques peut recruter d'autres cellules CA3 de manière synchrone et donc de recruter d'autres cellules qui elles- mêmes seront stimulées de manière synchrones. C'est le début d'une réaction qui nécessitera une certaine masse critique pour créer une décharge épileptogène c'est à dire d'hyper synchronisation.

44 Brainstem networks *in* [51]

Des réseaux interneuronaux inhibiteurs existent physiologiquement dans des buts de rétrocontrôle et d'inhibition des différentes populations synchrones. Ces réseaux sont dans ces conditions pathologiques inefficaces car inadaptés aux connexions divergentes, et une trop forte inhibition est suivie d'un phénomène de rebond d'excitation. De plus, ces interneurons GABAergiques peuvent dans le cas d'inhibition prolongée, se comporter comme un neurone excitateur en modifiant l'homéostasie d'équilibre. La liaison de GABA à son récepteur permet ainsi l'ouverture du canal mais cette fois-ci le potentiel d'équilibre est tel que le Cl^- va passer du milieu post synaptique vers la synapse : il en résultera une dépolarisation médiée par le GABA⁴⁵. Ce résultat est également observée dans des cerveaux immatures, où la concentration intracellulaire de GABA est importante et conduit à un efflux de GABA lors de l'ouverture du récepteur. De même, d'autres mécanismes d'échanges d'ions comme le HCO_3^- ou le K^+ qui participent au retour à l'équilibre du potentiel de membrane peuvent être modifiés et expliquer les propriétés excitatrices du GABA. Le topiramate⁴⁶ a par exemple montré une activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique et la réduction de HCO_3^- , qui pourrait compléter son activité antiépileptogène.

L'ensemble de ces données rendent font participer un système *a priori* inhibiteur comme une composante de la crise, ne régulant pas voire étendant la phase de propagation du signal.

Enfin, d'autres mécanismes toujours dynamiques mais non synaptiques participent à la propagation et à l'hypersynchronisation :

- Les jonctions de type GAP permettent un passage direct d'ions de cellules à cellules, en particulier de la glie : dépendant du pH, des concentrations de Ca^{2+} intracellulaire et d'AMPC, ce type de communication contribue à environ 30 % des propriétés de conductance de la glie, notamment au niveau de la clairance de K^+ . Elles sont surexprimées dans certaines formes d'épilepsies mais leur rôle reste à déterminer (cette sur expression pourrait aussi bien être un mécanisme de défense qu'un facteur pro épileptogène)
- Les jonctions de type GAP sont également présentes au niveau de la glie protégeant les interneurons corticaux et de l'hippocampe. Elles permettent la synchronisation des signaux GABAergiques contribuant ainsi aussi bien à la synchronisation des signaux que celle-ci soit physiologique ou pathologique. Elles peuvent avoir un rôle dans la génération de crises, d'origine GABAergique (où les récepteurs glutamaergique sont expérimentalement bloqués)
- L'existence d'un effet de champ, due aux répartitions de part et d'autre de la

45 p. 135 in [55]

46 Limbic network synchronization and temporal lobe epilepsy in [51]

membrane. Cet effet est sans doute mineur physiologiquement mais on sait qu'il est augmenté au cours de la crise. Il existe donc un potentiel transmembranaire, physiologique mais qu'on retrouve augmenté dans des zones corticales et hippocampales. De rôle sans doute modeste, ils peuvent théoriquement suffire à activer certains neurones d'après certaines modélisations informatiques. L'augmentation de ces champs lors des crises peut également participer ainsi à la synchronisation

- La concentration de K^+ extracellulaire, que ce soit par dépolarisations successives ou par dépolarisation GABAergique est un phénomène important, l'équilibre de cet ion conditionnant le retour à l'état de repos de la membrane. Ainsi, la présence de potassium synaptique modifiera les équilibres ioniques de tous les neurones intéressés par la synapse et pas seulement le neurone stimulé, d'où une voie possible de synchronisation.

Les mécanismes de propagation ci-dessus font référence à l'hippocampe qui correspond à la fois à un modèle animal (notamment avec les expériences de kindling) et à des épilepsies cliniques (sclérose de l'hippocampe). Il faut cependant noter que d'autres zones proches de l'hippocampe et en relation avec celui-ci tels le cortex périrhinal ou le cortex entorhinal possèdent les mêmes propriétés d'embrasement et sont inhibés par l'hippocampe. La même étude montre la similarité des mécanismes : le cortex périrhinal subit un mécanisme d'embrasement lié aux récepteurs NMDA. [21] Tout comme le kindling peut s'exercer par différents stimuli (électrique, chimique, sonore etc...) la propagation met donc en jeu des zones similaires du système limbique et il ne s'agit ici de proposer qu'un mécanisme physiopathologique. Mais différentes zones de propagation sont possibles et pourraient constituer des alternatives chirurgicales.

III- Généralisation de la crise :

Nous venons de voir les mécanismes qui pouvait conduire à la naissance d'un foyer épileptogène puis les éléments conduisant à sa propagation à un groupe de neurones. La notion de réseau est primordiale : elle intéresse l'ensemble du système nerveux et permet d'élaborer des relations non plus anatomiques comme le sont les faisceaux par exemple ou les projections mais de véritables relations fonctionnelles.

Depuis les années 1998, une théorie informatique et mathématique dite « théorie des graphes linéaires » [78] a permis une nouvelle approche des réseaux avec le concept de petits

mondes : il s'agit d'un algorithme particulier modélisant un réseau selon la distance qui sépare deux nœuds de ce réseau. Ces algorithmes ont révélé leur utilité en neuroimagerie où ils sont maintenant appliqués lors d'IRM en prenant en compte plusieurs facteurs anatomiques qui sont ainsi mathématiquement modélisés : la distance entre 2 nœuds par exemple et la connectivité d'un nœud avec ses voisins. Cette théorie permet de modéliser les diverses voies de communications qui s'offrent dans le parcours d'un réseau neuronal qu'il soit physiologique ou pathologique. Ainsi, en dehors des projections connues, des liens plus fins sur les relations entre structures et fonctions cérébrales peuvent être faits et appréhendés par le calcul selon différentes variables tributaires de l'expérimentateur. C'est le principal biais technologique, la neuroimagerie ne permettant à l'expérimentateur de ne se consacrer qu'à un réseau de taille limité par l'appareillage.

La plupart des études récentes actuelles, en particulier concernant l'épilepsie utilisent et cherchent les différents réseaux qui peuvent exister dans l'épilepsie aussi bien que physiologiquement. Cette méthode mêlant neuroimagerie et mathématiques permet ainsi à l'aide de paramètres déterminées d'évaluer la synchronisation entre la structure (« nœud », interconnectivité, longueur ...) et fonction (neuroimagerie analysant par exemple le flux sanguin). D'importants résultats permettant de mieux appréhender les communications cérébrales ont ainsi pu être montrés. Il a été ainsi démontré que certaines épilepsies étaient dues à une topologie particulière, qu'il y a une augmentation de la connectivité par rapport aux propriétés fonctionnelles de certains noyaux, donc un découplage entre la structure et la fonction : les réseaux fonctionnels dans certaines épilepsies ne correspondent pas aux réseaux structurels attendus [81].

Une autre étude [20] montre le retentissement d'une chirurgie de l'épilepsie (callostomie) ou l'existence d'une relation fonctionnelle entre deux régions sans lien anatomique. Ces nouvelles méthodes d'investigation sont prometteuses dans la vision de l'encéphale que l'on en tire en particulier dans des situations pathologiques et permettent de caractériser des réseaux neuraux entiers du point de vue fonctionnel : il est ainsi possible d'évaluer et de « quantifier » la synchronisation de réseaux avant et pendant la crise ainsi que d'étudier leurs diverses propriétés selon les variables qu'on leur attribue. [54]

Pour conclure, si les projections cérébrales et les phénomènes d'amplification et de réaction en chaîne suffisent à expliquer la généralisation en chaîne, les progrès techniques d'imagerie et de modélisation mathématique apportent ces dernières années de précieuses informations sur l'organisation de l'encéphale qu'il soit épileptique ou non. Des notions d'hypersynchronisation observables à l'EEG ont maintenant une consistance mathématique grâce à la neuroimagerie.

Cette théorie des graphes et les différents algorithmes qui en découlent permettent une modélisation fonctionnelle du cerveau et son évaluation au cours du temps notamment dans l'épilepsie, ce qui facilite les relations fines, à l'inverse des « anciennes » projections fibreuses.

IV- Classification des épilepsies (Annexe 5)

Depuis sa création en 1909, l'ILAE a proposé plusieurs classifications des épilepsies dont la dernière datait de 1989. Une nouvelle classification a été proposée sur l'avis de la commission en 2010. Toujours en vigueur jusqu'à nouvel ordre, c'est un document qui reste difficile à élaborer étant donné l'extrême polymorphisme de la maladie. Toujours critiquable, elle est délicate à mettre en place du fait des nombreux aspects fondamentaux, cliniques, électroencéphalographiques, étiologiques ... qu'elle doit s'efforcer de faire cohabiter.

La classification proposée et évolutive date de 2010. C'est aujourd'hui la plus récente bien qu'elle ne soit pas officiellement adoptée.

D'abord proposée par H. Gastaud en 1969 sur ses caractères électrochimiques et cliniques, une classification électroencéphalographique et clinique des crises d'épilepsie a vu le jour. Elle a été remodelée en 1981 due pour partie aux progrès technologiques effectuées mais également redécoupant ou intégrant des symptômes cliniques nouveaux et des corrélations moins affirmatives quant à l'âge, à l'anatomie de la lésion etc...

Par la suite de la classification des crises épileptiques des crises d'épilepsie, Gastaud a proposé une classification des maladies épileptiques sur la demande de l'OMS : l'intérêt consistait en une uniformisation de diagnostic et de langage pour les maladies épileptiques : cette classification marquait clairement la clinique (crise généralisée, partielle) puis l'étiologie puis les caractères électrochimiques qu'elle pouvait prendre. Or en 1985, la LICE a proposé une nouvelle définition du syndrome épileptique : afin de l'intégrer à cette classification de 1970, il a été reformulé une classification de 1989, co existant avec la classification des crises d'épilepsies de 1981. Depuis 2006, la LICE dispose d'une commission réfléchissant à une nouvelle classification ayant abouti en 2010. Il faut savoir la difficulté qu'il y a à établir ce genre de classification qui doit répondre aux attentes de diverses corporations, (chercheurs, cliniciens, malades, soignants, épidémiologistes, administration) dans un domaine qui a de plus « explosé » du point de vue des connaissances au cours des vingt dernières années.

Le résultat obtenu et présenté tient compte de résultats de plusieurs « task force » de la LICE : une classification à deux entrées (sémiologie et clinique) a été abandonnée et la proposition

actuelle se présente soit selon la clinique, soit selon les signaux électrochimiques. Il convient de faire attention : la classification usitée jusqu'à encore très récemment était celle de 1989 et certains changements subtils sont notamment dans le vocabulaire. Comme précisé par la LICE, cette organisation intérimaire de la maladie ne remplace pas nécessairement la classification de 1989, elle se veut plutôt un mode d'emploi et une base de données. [46] Nous allons expliciter les principaux caractères cliniques ainsi que symptômes s'apparentant à l'épilepsie. . On peut toutefois remarquer un parti pris de simplification distinguant d'un côté clairement la clinique, de l'autre certains caractères spécifiques notamment physiologiques et électrochimiques permettant à chaque épilepsie d'être pris en compte dans au moins un des deux groupes que ce soit par le généraliste ou épiléptologue.

1) définitions de quelques notions cliniques de l'épilepsie [26,45,46]

Les crises sont dites **généralisées** si elles sont d'emblée bilatérale. A l'inverse elles peuvent être **focales** si elles se limitent à des réseaux contenus dans un seul hémisphère (le terme focal a remplacé celui de partiel).

Les **crises toniques** ou **convulsions** sont « *des contractions relativement durables, déterminant une rigidité presque permanente, interrompues parfois par des secousses* ». Le caractère **clonique** est une « *convulsion caractérisée par une série de rapides contractions musculaires, plus ou moins régulières, produisant de grands mouvements* ». La **myoclonie épileptique** désigne ces contractions musculaires, brusques qu'elles soient bilatérales ou localisées. Les spasmes sont des contractions musculaires involontaires. [26]

Le phénomène d'absence décrit une rupture de contacts. : caractéristique de l'enfance, elle est souvent provoquée par l'arrêt d'une activité, cette notion d'absence correspond au « petit mal » (même s'il existe des myoclonies petit mal)

Par définition, les **convulsions fébriles** sont des crises toujours provoquées par la fièvre à partir de l'âge de un mois sans antécédents de crise néonatale. Le terme « convulsion » tend à être remplacé par le mot « crise » qui est plus neutre vis à vis de la clinique que peuvent adopter ces crises fébriles (même si elles sont majoritairement convulsives). Elles peuvent être classées en **simples** ou **complexes** selon leur clinique (généralisée ou focale, respectivement), leur durée (inférieure ou supérieure à 15 minutes, respectivement), une anomalie du neurodéveloppement (absente ou présente, respectivement) et la rémission ou la récurrence durant les 24 heures suivantes. Ces crises fébriles sont relativement fréquentes chez l'enfant et peuvent être le signe avant coureur d'une épilepsie future pour 2 à 4 % des patients

ayant présenté ces crises. Néanmoins, d'autres épilepsies se développent sans ces convulsions et la majorité de ces crises fébriles n'entraînent pas de conséquences épileptiques. Les convulsions fébriles plus (FS+) dans le tableau décrivent un syndrome plus particulier, d'origine génétique.

Le terme bénigne n'est plus employé du fait de la connotation péjorative que peut avoir le mot. On lui préfère le terme de auto limitée : la crise a une tendance spontanée à sa rémission.

Le syndrome de Dravet est une épilepsie myoclonique sévère débutant par des crises cloniques ou tonico-cloniques sévères (généralisés ou unilatérale). Elles entraînent divers symptômes tels des absences ou des myoclonies sans fièvre dans un second temps. Elle se caractérise par une photosensibilité, des foyers épileptogènes multiples et un retard psychomoteur important, le patient (enfant) doit avoir une prise en charge rééducative et éducative spécialisée.

Les encéphalopathies épileptiques ont été définies en 2006 : une encéphalopathie est caractérisée par le fait que « *l'activité épileptique elle-même peut contribuer aux troubles cognitifs et comportementaux, et ce, au delà de ce qui pourrait être attendu de la pathologie sous-jacente seule (eg malformation corticale) et que ceux là sont susceptibles d'évoluer avec le temps* » [46]. Elles comportent notamment :

- Le syndrome de West comporte une triade composée de spasmes épileptiques (contractions toniques), d'une régression psychomotrice et d'un tracé EEG particulier. En dehors de cette catégorie particulière, d'autres spasmes de présentation voisine peuvent exister. Les spasmes dits idiopathiques sont les plus rares mais ils concernent 10% des cas : ces spasmes ne s'accompagnent pas de régression psychomotrice.
- Le syndrome de Lennox-Gastaut et une forme d'épilepsie de l'enfant grave souvent présentes chez des enfants ayant une affection neurologique préexistante. Ils comportent des crises généralisées importantes de différents types (tonique, atonique, absences dites atypiques). Il y a là aussi une régression psychomotrice, la présence de troubles de la personnalité ainsi qu'un retard mental. L'EEG présente des motifs particuliers de pointes-ondes qui persistent pendant la période intercritique. Les crises toniques ou atoniques sont essentiellement axiales et de prédominance nocturne. Un syndrome déficitaire frontal est souvent associé, ainsi que la possibilité d'autres crises focales.

Si ces syndromes s'accompagnent classiquement d'encéphalopathies épileptiques, toutes les épilepsies peuvent en fait engendrer des encéphalopathies. [46]

Elles se distinguent des états de mal épileptiques qui sont définis par la répétition à court

intervalle de crises épileptiques récurrentes avec une altération de la conscience et la persistance de signes neurologiques entre les crises : l'exemple typique est l'état anciennement dit de « grand mal » caractérisés par la répétition de crises généralisées tonico-cloniques (crises convulsives ou *status epilepticus* dans la littérature médicale). C'est l'exemple le plus connu mais toutes les épilepsies focalisées ou généralisées, peuvent donner lieu à un état de mal.

Les crises Jacksoniennes (ou Bravais-jacksonienne) sont des épilepsies focales à début conscient caractérisée par des secousses localisées à un groupe musculaire et qui peuvent s'étendre de proche en proche jusqu'à une hémiparalysie voire une généralisation.

2) Étiologies des épilepsies

Elles ont été redéfinies et quelque peu modifiées par rapport à la classification de 1989 :

- Elles peuvent être génétiques (on a abordé plus haut le polymorphisme génétique qui concerne les différents phénotypes de canaux notamment)
- Elles peuvent être structurelle ou métabolique, c'est la nomenclature actuelle des anciennes épilepsies symptomatique : Une anomalie de structure ou de métabolisme connue est responsable de l'épilepsie (tumeur, traumatisme lésionnel, carence vitaminique etc...)
- les épilepsies de cause inconnue dont le mécanisme n'est pas élucidé mais qui peut être génétique, structurel ou métabolique.

Il faut noter que les épilepsies symptomatiques peuvent être traitées chirurgicalement.

3) Facteurs favorisants

Outre l'oubli du traitement, plusieurs facteurs⁴⁷ favorisant l'apparition des crises sont connus : le patient épileptique doit éviter autant que possible la dette de sommeil et respecter des habitudes de sommeil régulières et suffisantes fait partie à part entière du traitement [68].

L'alcool, notamment l'alcoolisme aigu peut déclencher une crise épileptique, de même qu'un état de stress mal supportés.

Enfin certaines molécules sont proconvulsivantes (tricycliques, méfloquine...) et doivent être évitées ou peuvent, pour des raisons pharmaco cinétiques (milleperthuis) annuler l'effet de l'anti épileptique. Bien sûr, certaines conditions dépendants de la crise doivent être évités

⁴⁷ Chapitre 24 in [39]

(sons, musique pour les épilepsies audiologènes, stimuli lumineux pour les épilepsies photosensibles).

Que ce soit au niveau médicamenteux et des éventuelles interactions présentes, ou dans un respect plus général d'hygiène de vie, il est important de rappeler ces différents facteurs avec leurs limites habituelles bien entendu : le stress est par une réaction inadaptée y compris au point de vue psychologique et le temps de sommeil est souvent une variable d'ajustement vis à vis d'autres obligations incompressibles.

4) Conséquences de l'épilepsie

L'épilepsie en dehors de la crise même peut avoir des conséquences graves : le taux de mortalité est 2 à 3 fois plus importants chez les épileptiques. Il peut être une conséquence directe de la crise (état de mal épileptique, mort subite) ou secondaires (chutes, traumatismes, brûlures, noyades etc...). Avec moins de conséquences, les blessures suite à une crise épileptique ne sont pas rares à type de plaies, fractures etc... et surviennent essentiellement à domicile et lors d'activité sportive. Les conséquences peuvent être aussi extrinsèques : il existe des comorbidités propres à l'étiologie, aux terrains (fractures chez la femme de plus de 60 ans), selon le type d'épilepsie, l'intégrité cognitive du sujet etc.

V- L'électroencéphalogramme [70]

C'est un examen clinique non invasif, qui permet d'apprécier l'activité électrique corticale. Les influx nerveux corticaux modifient les propriétés de polarisation des neurones par influx et efflux ioniques : Il existe donc un courant cellulaire dont nous avons beaucoup parlé mais les modifications lors d'un influx nerveux crée également un courant extracellulaire . Les courants extracellulaires qui résultent de l'activation neuronale génèrent des champs de potentiels : c'est la sommation de ces champs qui sera enregistré par l'électrode de l'électroencéphalogramme.

Physiologiquement, quatre types d'ondes sont présentes :

- le rythme α de 8 à 13 Hz et d'amplitude moyenne de 50 μ V : il correspond à une veille calme
- le rythme β de fréquence plus élevée (entre 14 et 30 Hz) mais d'amplitude moindre (<20 μ V) c'est un état de veille active ou de sommeil paradoxal
- Le rythme θ , de 4 à 7 Hz, et d'amplitude de 20 μ V, présent lors des états de veille et de

sommeil paradoxal

- Le rythme δ , caractéristique du sommeil lent d'amplitude importante ($>30\mu\text{V}$) mais de basse fréquence ($<4\text{ Hz}$)

Les rythmes décrits ici sont physiologiques et correspondent aux activités cycliques de l'organisme que l'on peut subdiviser en 3 grandes catégories : veille, sommeil lent, sommeil paradoxal. L'épilepsie passe par une hypersynchronisation et une hyperexcitabilité neuronales, y compris corticales (d'autant plus que des structures sous corticales telles le thalamus peuvent avoir une influence directe sur l'EEG *via* le cortex) :

En effet dans la crise d'épilepsie, plusieurs propriétés physiologiques sont enregistrées par un EEG car modifiant les colonnes de champs électriques enregistrés :

- Un recrutement neuronal augmenté (propagation, généralisation de la crise)
- L'échec des systèmes inhibiteurs
- une activité neuronale augmentée (PDS)
- les modifications intrinsèques et les nouvelles propriétés des neurones du fait de l'hyperexcitabilité générale.

Toutes ces modifications créeront des perturbations de l'EEG standard physiologique avec l'apparition de nouveaux motifs et de nouveaux rythmes plus aléatoires telles les pointes, les pointes-ondes, les pointillistes : ces tracés sont d'autant plus intéressants qu'il leur a été montré une corrélation physiologique avec l'histoire de la crise : Caractéristiques de la crise, ils peuvent également être spécifiques des autres périodes qu'elles soient intercritiques, post critiques ou précritiques, permettant ainsi un pronostic immédiat pour le patient. L'électroencéphalogramme est ainsi un examen de choix pour le diagnostic, le suivi épileptique comme médicamenteux (encéphalopathie due au valproate par exemple) et l'exploration d'une crise d'épilepsie. Il peut de plus mettre en évidence une étiologie résultant d'une anomalie cérébrale telle un œdème ou une tumeur.

Enfin, comme nous l'avons évoqué plus haut, le polymorphisme de l'épilepsie se retrouve sur l'électroencéphalogramme et plusieurs types de crises ont pu être catégorisées selon leur EEG et les motifs caractéristiques qu'on y trouve :

Le petit mal a par exemple comme caractéristique des pointes ondes à une fréquence de l'ordre de 3 Hz. Le syndrome de West est également caractéristique avec un tracé totalement anarchique de pointes et d'ondes lentes et diffuses synchronisées d'abord qui se désynchronisent soudainement (phénomène EEG dit d'hypsarythmie). L'épilepsie est même nommée d'après son tracé EEG : l'épilepsie à pointes-ondes courtes du sommeil (POCS).

L'EEG a donc une place indispensable dans l'épilepsie : examen non invasif, pouvant être

standard comme de forte sensibilité avec certaines variantes telles le magnéto-encéphalogramme (enregistrant le champ magnétique plutôt que le champ électrique).

Un autre avantage de l'EEG est de pouvoir être pratiqué pendant le sommeil donc une mesure plus « continue » qu'une simple consultation si les résultats d'un EEG de routine sont discutables ou non déterminants.

Bien que de technologie matérielle simple, il reste donc un examen essentiel dans le cadre de l'épilepsie et pouvant très bien affirmer la pathologie épileptique comme d'autres pathologies causant une souffrance cérébrale, même si au cours des années d'autres technologies de neuroimagerie sont venus le compléter.

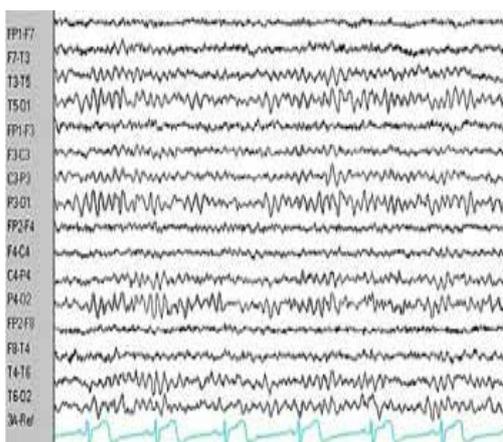


Illustration 12: Exemple d'EEG physiologique

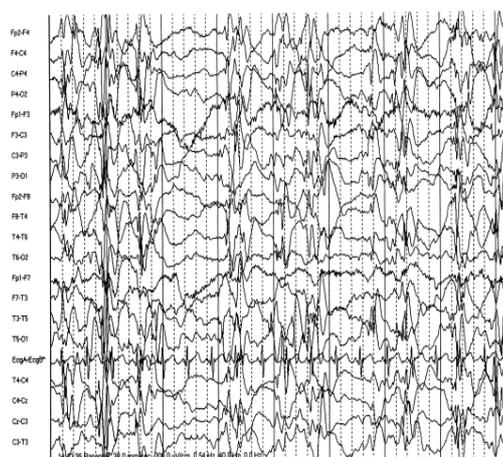


Illustration 13 : EEG d'un syndrome de West à POCS

VI- Principes de traitement

1) Généralités

Le but du traitement anti épileptique est la suppression totale des crises d'épilepsies ou du moins la réduction de leurs fréquences ou de leurs intensités.

Pour se faire, l'étiologie est bien sûr décisive, notamment quand il s'agit d'une épilepsie symptomatique qu'elle soit métabolique ou tumorale.

Les principales thérapies antiépileptiques passent par des médicaments dont il existe de nombreuses molécules. L'activité des antiépileptiques procède d'un constat simple : l'épilepsie étant due à une décharge neuronale excessive qui se propage à un groupe de neurones ou à l'ensemble de l'encéphale, les AE ont pour but de contrôler l'excitation neuronale en la

modulant ou de favoriser l'inhibition.

Pour se faire, l'action pharmacologique porte sur plusieurs cibles bien connues : La transmission GABAergique est la transmission inhibitrice majeure du SNC puisqu'elle intéresse 40 % des connexions. Impliquant plusieurs types de récepteurs, les plus communs sont les récepteurs canaux GABA_A, favorisant l'entrée de Cl⁻ dans le neurone post synaptique et donc hyper polarisant la cellule. C'est sur ce type de récepteurs qu'agissent en particulier le phénobarbital et les benzodiazépines anti épileptiques mais également le valproate. Dans les années 1990, la progression des connaissances de la transmission GABAergique et de sa biochimie en particulier a permis le développement d'AE ciblant particulièrement cette voie là. Quelque soient les modalités d'action de l'AE, son but est d'augmenter les effets hyper polarisants que provoque le GABA que ce soit directement en favorisant l'entrée de Cl⁻, ou indirectement en augmentant la quantité de GABA disponible (action sur le métabolisme du GABA). Un autre moyen d'action est de diminuer la transmission excitatrice du SNC : Certains AE agissent sur le métabolisme du glutamate qui est le principal neurotransmetteur excitateur du SNC. Comme on le voit, il s'agit de ré équilibrer en permanence le rapport entre excitation et inhibition du système nerveux, toujours en faveur de l'inhibition.

Sans forcément porter sur la neurotransmission, une autre cible est la modulation du signal en agissant au niveau des différents canaux permettant la transmission et la dépolarisation post synaptique. Différents canaux cationiques existent et sont ubiquitaires du SNC : ils permettent les influx des cations Na⁺, Ca²⁺, K⁺, H⁺ nécessaire à l'homéostasie de la transmission synaptique et favorisent la dépolarisation, l'amplification du signal, le retour à l'état d'équilibre, l'exocytose de neurotransmetteur etc...

Ces canaux sont regroupés à l'intérieur de super familles selon le cation qu'ils ont pour substrat et ils sont classifiés selon le type, le nombre de sous unités qui les composent, leur durée de dépolarisation (canaux sodiques par exemple), leur seuil de dépolarisation (Canaux Calciques de bas seuil vs. Canaux Calciques de haut seuil). A l'inverse des modalités concernant la neurotransmission excitatrice ou inhibitrice, les courants cationiques ne sont tous pas forcément excitateurs et donc inhibés par les AE : ils interviennent également dans le retour à l'équilibre de la membrane et donc peuvent être favorisés par les AE. Ce sont les cibles les plus fréquentes des Anti épileptiques qui s'expliquent par leur ubiquité ainsi que la diversité qu'ils présentent. Il faut noter que ces assemblages de sous unités et de récepteurs canaux sont la source des épilepsies génétiques.

Certains variants défectueux de gènes codant pour des sous unités de ces canaux entraînent une épilepsie.

Enfin, à toutes ces cibles, il faut ajouter les cibles inconnus ou dont le mécanisme d'action reste à élucider. Ainsi le lévétiracétam a une action présynaptique où il se lie à la protéine SV2A (Synaptic Vesicle protein 2A) mais dont le rôle est peu clair concernant l'activité anti épileptique, si ce n'est qu'il ne passe pas *a priori* par les voies précitées. Plus globalement, les effets mesurés sur les courants locaux ou les variations de transmission sont les conséquences les plus immédiates et les plus facilement quantifiables pour l'expérimentateur : ceci n'empêche pas une action plus complexe invisible sur une seule expérience ou à long terme en modulant la plasticité cérébrale : Il est probable que les mécanismes anti épileptiques dépassent les seules notions exposées plus haut et qu'il existe d'autres molécules, d'autres voies pharmacologiques dont l'action est anti épileptique par des mécanismes complexes ou simplement différents de ce que l'on connaît⁴⁸.

2) Aspects thérapeutiques

On dispose aujourd'hui d'une vingtaine de molécules antiépileptique d'utilisation plus ou moins courante pour éliminer cette pathologie.

La prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie est la règle générale dans tous les cas où l'épilepsie est avérée et se fait par monothérapie essentiellement. En cas d'inefficacité de cette monothérapie, la première adaptation est d'augmenter la posologie de l'AE choisi puis éventuellement de changer de molécules. La monothérapie reste la règle de base puisque souvent suffisante : 80 % des patients selon les sources [39,30].

Les polymédications sont rares et se limitent le plus souvent aux bithérapies, voire très rarement aux trithérapies, les effets indésirables et les propriétés pharmacocinétiques s'additionnant alors que le taux de succès de la maladie s'amenuise.

On remarque que bien loin de la classification de la maladie ou même des mécanismes d'action, un arbre décisionnel [71] relativement simple est proposé pour traiter la maladie. De même, l'acide valproïque reste l'antiépileptique de référence dans toutes les formes d'épilepsies, notamment les crises d'épilepsies généralisées. Enfin, le traitement chirurgical peut être envisagé en cas d'échec médicamenteux.

Plusieurs possibilités sont envisagées après la prise d'antiépileptiques :

Un traitement bien toléré et efficace, qui permettra un contrôle et la disparition des crises au long cours : il pourra être envisagé de le diminuer progressivement puis d'arrêter le traitement.

48 Antiepileptogenesis, plasticity of AEDs targets, drug resistance and targeting the immature brain in *Jasper's Basics Mechanism of the Epilepsy*

C'est le cas le plus facile de traitement, concernant environ 35 % des cas.

Il existe un profil d'épilepsie pharmacodépendante où le contrôle des crises voire leur disparition nécessitera une chimiothérapie à vie. Ce profil intéresse sensiblement la même proportion de malades environ 35%. Relativement satisfaisantes dans la mesure où elles sont traitables, ces épilepsies ne disparaîtront pas spontanément et l'accompagnement thérapeutique sera toujours nécessaire. La chirurgie peut être discutée pour ces profils si les lésions sont bien connues.

Il existe également des épilepsies dites pharmacorésistantes où les traitements successifs seront tôt ou tard inefficaces : cette pharmacorésistance implique des mécanismes connus et fait appel à divers moyens de résolution, que ce soit une polythérapie ou un traitement chirurgical dans la mesure du possible. Ces épilepsies sont néanmoins de pronostic défavorable car elles n'assurent pas le contrôle des crises et donc la sécurité du patient, sans parler de son insertion sociale. Les épilepsies pharmacorésistantes concernent 20% à 30 % des épilepsies.

Le premier AE introduit chez un patient est en général efficace dans 50 % des cas. Dans les cas où il est mal toléré ou n'assure pas le contrôle de l'épilepsie, le changement d'AE entrainera un meilleur contrôle de 65 % de la population (+15%) et la 3ème molécule utilisée en cas d'échec montre une efficacité pour 3% supplémentaire⁴⁹.

Cependant, devant des épilepsies réfractaires, la chirurgie reste une option valable et sera envisagée lors de l'échec successif de deux traitements bien conduits.

3) La substitution [24;31]

Le pharmacien d'officine est tenu de substituer le médicament princeps par son générique chaque fois que cela est possible. Quelques cas font exception, dont les antiépileptiques font partie, officiellement en tout cas. Effectivement, les effets pharmacodynamiques peuvent être délicats à répondre aux objectifs thérapeutique et la pharmacocinétique différente qu'implique un générique (le coefficient de biodisponibilité correspond à plus ou moins 20 % de celui du *princeps*) peut déséquilibrer une situation thérapeutique stable. Ainsi dans une étude faite par GlaxoSmithKline (GSK) donc présentant d'emblée un conflit d'intérêt, il a été évalué un surcout médical de 2000 \$ U.S à 5000 \$ U.S annuels (valeurs du dollar U.S 2007) selon la stabilité de l'épilepsie. L'étude comporte certes certains biais mais a le mérite d'avoir un échantillonnage important et multicentré, ainsi qu'une durée de suivi des patients assez importante : 7 ans d'études avec une moyenne de 4,2 ans par patient. De plus, cette étude

⁴⁹ p.288 in [39]

porte sur plusieurs traitements antiépileptiques qu'ils soient de première ou de seconde génération.

En dehors du conflit d'intérêts, il faut noter que la pharmacocinétique est un paramètre important des antiépileptiques et présente beaucoup de variations inter ou intra individuelles portant sur plusieurs paramètres pharmacocinétiques telles la liaison aux protéines plasmatiques, l'absorption l'intervalle de biodisponibilité, la métabolisation enzymatique, les effets inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques... soit autant de paramètres qui peuvent varier et déséquilibrer un traitement lors de l'introduction d'un générique. Déséquilibrer un traitement augmente le risque de crises en particulier généralisées et sans même parler de l'état de mal généralisé avec son risque de décès, seule la chute et ses conséquences notamment traumatiques peuvent se révéler fort graves. En définitive, la substitution systématique telle qu'elle est préconisée dans les politiques de santé (tiers payant contre génériques) pour des raisons économiques peut potentiellement se révéler désastreuse pour le suivi d'une épilepsie et l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Suite à une demande de précisions de l'association Epilepsie- France (principale association de patients atteints d'épilepsie, regroupant entre autres une partie de L'IBE), l'UNCAM a confirmé que certains médicaments, dont les AE n'étaient pas concernés par la politique tiers payant contre générique et la CNAM a fait état de la prise en compte des consignes de non- substitution aux CPAM locales ainsi qu'à diverses instances telles la DGS ou le conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

En théorie donc, tout patient épileptique peut rappeler ces différents textes en cas de zèle de la part du pharmacien si ce dernier souhaite imposer la substitution. Même l'absence de la mention manuscrite « non substituable » sur l'ordonnance n'empêche pas la délivrance du princeps. En pratique, il appartient au patient de connaître ses droits concernant ce traitement particulier et de les faire respecter et à les faire valoir éventuellement au pharmacien si celui-ci propose la substitution systématique. Loin d'être évident, ce comportement n'est pas forcément systématique du fait des génériques d'anticonvulsivants existants et de l'application systématique qui s'applique depuis 2012 de la politique « tiers payant contre générique ». Il convient donc au pharmacien de bien connaître ces cas particuliers mais également au patient d'y prendre une part active en le notifiant bien au pharmacien et même au prescripteur si le recours au princeps est gage de suivi, d'observance et de succès thérapeutique.

4) Les molécules antiépileptiques [2;68;71]

Il est difficile pour le chimiste de classer les molécules antiépileptiques : l'empirisme, voire le

hasard le plus complet, a présidé à leurs découvertes. Il a fallu attendre la fin du XX^{ème} siècle pour qu'une démarche plus systématique puisse mettre en place un criblage ciblé de nouveaux antiépileptiques, certes couronné de succès mais qui là encore ne se caractérise pas par la structure chimique. En pratique, le système le plus retenu pour établir un semblant de classement chimique dans ces molécules hétéroclites est surtout chronologique, distinguant les antiépileptiques de première génération, issus de l'empirisme, et les nouveaux antiépileptiques dits de deuxième générations, synthétisés à partir des années 1990 et issus d'une recherche plus moderne et ciblée sur l'épilepsie. Il est à noter que selon certains auteurs, il existe une troisième génération d'antiépileptiques qui fait écho aux molécules telles que le lévétiracétam dont le mécanisme d'action reste mal connu.

a- Antiépileptiques de 1ère génération :

Acide valproïque (VPA) (Dépakine®):

En 1964, Carraz découvre que l'acide valproïque, jusque là utilisé comme solvant est un principe actif augmentant la transmission GABAergique. Il possède également une action sur les canaux ioniques et limite la conductance des ions Na⁺. Il présente cependant des effets indésirables non négligeables comme l'inhibition du CYP3A4 et une toxicité hépatique, la prise de poids, alopécie. Il est couramment dosé en début de traitement puis en suivi pour évaluer l'observance. La forme à libération prolongée permet une seule prise par jour. Actuellement, il est utilisé dans toutes les formes d'épilepsie, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. La posologie est de 20 à 30 mg/kg / jour en 1 à 2 prises / jour (forme LP) ou 2 à 3 prises / jour.

Phénobarbital (Gardéнал®)

Molécule barbiturique connue pour son efficacité anticonvulsivante après avoir été testé par Hauptmann en 1912 comme sédatif et anxiolytiques sur la population d'épileptiques dont il avait la garde, elle reste toujours utilisée et efficace dans cette indication de nos jours. En augmentant la fréquence d'ouverture des Récepteurs GABA_A elle assure une hyperpolarisation de la membrane et ainsi empêche la décharge épileptogène. C'est un inducteur enzymatique, ce qui limite sa prescription avec d'autres médicaments en particulier à fort métabolisme hépatique. D'autre part, elle reste un puissant sédatif, à faible fenêtre thérapeutique et peut entraîner des troubles cognitifs ou comportementaux chez des populations particulières

(enfants, personnes âgées). Indiquée en seconde intention du fait de sa mauvaise tolérance et des difficultés posologiques, elle est à éviter chez les insuffisants hépatiques, rénaux, les sujets éthyliques et nécessite une supplémentation en vitamine D pour l'enfant. La primidone (Mysoline®) est un promédicament de la phénytoïne. La posologie se fait à dose unique le soir, à 2 ou 3 mg/kg/ j pour l'adulte ou 3 à 4 mg/kg/j chez l'enfant

Phénytoïne (Di-Hydan®) :

Première hydantoïne synthétisée dans les années 1930 ayant montré son activité anticonvulsivante chez le chat qui s'est confirmée chez l'homme, c'est également une molécule de second choix du fait de ses capacités d'induction enzymatique du CYP3A4 et d'une mauvaise tolérance digestive. Elle est d'autant plus écartée qu'elle possède une cinétique non linéaire avec un cycle entérohépatique. Elle possède également un risque de thrombopénies voire de pancytopénies qui impose une surveillance régulière de la NFS et peut révéler une toxicité hépatique du fait de son métabolisme. Elle reste délicate à manier avec d'autres médicaments et tout comme le Phénobarbital, une supplémentation en vitamine D est nécessaire de même qu'une adjonction systématique en acide folique pour une utilisation au long cours. La posologie est de 2 à 6 mg/kg / jour en 1 ou 2 prises quotidiennes.

Elle est en réalité très peu utilisée en traitement oral quotidien du fait de toutes les difficultés qu'elles imposent mais la phénytoïne sodique ou la fosphénytoïne sodique reste un médicament de choix pour le traitement de l'état de mal épileptique.

Ethosuximide (Zarontin®):

Seule molécule restante des succinimides, l'éthosuximide diminue l'activation des canaux calciques lors des excitations paroxystiques. Très peu utilisé en traitement de fond, il peut être une alternative à l'acide valproïque dans les crises de petit mal. Il peut entraîner des réactions d'urticaire et des troubles digestifs. C'est également un substrat du CYP3A4.

La posologie est de 20 mg/kg/ jour en 1 à 2 prises et jusqu'à 30 mg/kg/ jour pour l'enfant

Carbamazépine (Tégréol®):

Dibenzodiazépine utilisée dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle, elle limite l'activité des canaux Na⁺. Molécule à métabolisme hépatique, l'adjonction d'un groupement oxo dans les

années 1990 a donné naissance à l'oxcarbazépine (Trileptal®) , molécule proche dont les différences se font essentiellement au niveau pharmacocinétique, où la carbamazépine et l'oxcarbazépine sont des inducteurs du CYP3A4 et du CYP 1A2 voire un inhibiteur du CYP2C9 pour l'oxcarbazépine. Les risques sont essentiellement métaboliques puisque ces molécules entraînent une sécrétion d'ADH et les risques d'hyponatrémie (supérieurs avec l'oxcarbazépine). De même, les effets neurologiques de type céphalées ou somnolence sont plus fréquents avec l'oxcarbazépine, mais le risque d'interactions médicamenteuses est moindre. Il est possible de faire un dosage de la carbamazépine en routine. Les deux molécules peuvent être utilisées seules et en première intention dans les crises focales.

La carbamazépine a une posologie quotidienne de 10 à 15 mg/kg pour l'adulte et jusqu'à 20 mg/kg chez l'enfant. Elle se prend en 2 à 3 prises par jour (2 prises pour la forme LP)

L'oxcarbazépine (Trileptal®) a une posologie en 2 prises avec un large intervalle thérapeutique : de 600 mg/j. à 2400 mg/j. (de 10 mg/kg à 48 mg/kg quotidien chez l'enfant)

Benzodiazépines

Une des propriétés des benzodiazépines est leur rôle anticonvulsivant : actuellement, plusieurs sont utilisées telles le clonazépan (Rivotril®), le clobazam (Urbanyl®), le diazépam (Valium®), ou le midazolam par voie orale récemment. Elles sont également utilisées sous forme injectable ou rectale lors des états de grand mal en particulier chez l'enfant. Les symptômes de sevrage recommandent la plus grande vigilance, notamment chez l'adulte. Récemment, le clonazépan est passé sous le régime des stupéfiants et assimilés et la prescription doit être réalisée par un neurologue ou un pédiatre. Les principaux effets indésirables sont psychiques avec la somnolence, les difficultés de concentration l'amnésie antérograde ou les effets paradoxaux d'excitation. On peut remarquer également la composante myorelaxante de cette classe pharmaceutique qui est utile dans le traitement de la crise tonique. Pour des raisons de mésusage et compte tenu des effets indésirables, leur prescription intervient précocement chez les enfants mais reste un recours efficace dans toutes les formes d'épilepsie chez l'adulte également.

Le diazépam oral se prend de 5 à 20 mg/j en 2 à 3 prises par jour. Une forme gouttes permet le traitement de l'enfant (0,5mg/kg/j) en 2 à 3 prises également

Le clonazépan est utilisé en 1 à 3 prises de 0,05 à 0,1 mg/kg/jour chez l'adulte et également chez l'enfant (0,1 mg/kg/jour)

Le clobazam se prend en 3 prises à dose de 5 à 10 mg/j. chez l'adulte uniquement

b- Antiépileptiques de seconde génération

Synthétisés à partir des années 1990, ils ciblent essentiellement le GABA et le glutamate. La plupart ont également une activité mixte, agissant sur plusieurs cibles

Le topiramate (Epilex[®]) :

Il agit à la fois sur la transmission inhibitrice excitatrice et les récepteurs canaux. Du fait de ses effets indésirables principalement neurologiques (troubles cognitifs, paresthésies) fréquents et de ses capacités d'inducteur enzymatique, c'est plutôt un médicament de second choix. Il faut noter que c'est un dérivé sulfamate d'un monosaccharide et à ce titre il est contre indiqué chez les sujets atteints de galactosémie ou hypersensibles aux sulfamides. Une posologie progressive se fait jusqu'à une dose usuelle de 100 à 600 mg/j. en deux prises par jour. (3 à 9 mg/kg/j. chez l'enfant)

Tiagabine (Gabitril[®]):

Il inhibe fortement la recapture du GABA par la GABA amino transférase neuronale ou gliale au niveau de la fente synaptique augmentant ainsi cette neurotransmission. Très puissant, il n'est indiqué en monothérapie qu'en 2nde intention et comporte de nombreux effets indésirables neurologiques (vertiges, somnolence, tremblements, difficultés de concentration) voire un risque d'encéphalopathies toxiques ou même un risque proconvulsivant à forte dose. En revanche, il a un métabolisme hépatique très important et c'est un substrat du CYP3A4, d'où la nécessité d'une adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique ou de la prise d'inducteurs enzymatiques. Il n'est indiqué que dans les épilepsies partielles et contre indiqué dans les syndromes de Lennox Gastaut, les absences ou les épilepsies généralisées .

la Gabapentine (Neurontin[®])

Molécule proche structurellement du GABA, il intervient essentiellement en inhibant les canaux Calciques présynaptiques favorisant la transmission Glutamaergique. Dans une moindre mesure, il augmente la transmission GABAergique sans liaison aux récepteurs GABAergiques post synaptiques. Les troubles psychiques peuvent constituer un frein voire

une contre indication à sa prise, même si c'est une molécule de seconde génération bien tolérée et qui est facilement prescrite en première intention dans les épilepsies partielles. Il faut noter que l'observance est compliquée par la nécessité de 3 prises quotidiennes. Il existe également un syndrome de sevrage à l'arrêt. En revanche, malgré un transport intestinal saturable, il n'y a pas de métabolisme enzymatique. La posologie est de 400 mg/j. chez l'individu sans insuffisance rénale. (jusqu'à 35 mg/kg/j chez l'enfant en 3 prises)

La prégabaline (Lyrica®)

Cet antiépileptique ressemble à la gabapentine et permet l'inhibition des canaux calciques voltage dépendant. Elle est indiquée en association dans les crises partielles de l'adulte où elle possède une efficacité significative (réduction de moitié de la fréquence des crises chez 50% des patients). Les principaux effets indésirables sont la prise de poids et la vision trouble, en plus des étourdissements très fréquents. En attendant des évaluations plus poussées, elle n'a pas d'indication chez l'enfant et est incompatible avec la grossesse. Les posologies se font progressivement jusqu'à des doses usuelles quotidiennes de 150 mg à 600 mg en 2 à 3 prises.

Lamotrigine (Lamictal®) :

La lamotrigine inhibe la transmission synaptique par blocage des canaux Na^+ et Ca^{2+} : cet effet stabilisateur de membrane diminue la transmission excitatrice du Glutamate. Il est globalement bien toléré en particulier du point de vue neurologique et cognitifs mais son effet indésirable majeur reste sa toxicité cutané. Il subit un métabolisme hépatique presque complet et son association à d'autres inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peut respectivement diviser ou multiplier sa demi vie par 2. Il peut être utilisé seul dans toutes les épilepsies à partir de 12 ans ou en association avec le VPA (d'où une augmentation de la demi vie de la lamotrigine et un risque majoré de toxicité cutanée) chez l'enfant à partir de 2 ans.

Il faut noter également la possibilité de troubles visuels qui peuvent se révéler handicapants. Les doses sont de 100 à 500 mg / j en 2 prises par jour (jusqu'à 15 mg/kg/j. chez l'enfant). Ces posologies sont à réduire si le patient prend de l'acide valproïque.

Zonisamide (Zonegran®) :

Proche des sulfamides, le zonisamide a un mécanisme d'action mixte agissant principalement

sur les récepteurs canaux Na^+ et Ca^{2+} , ayant pour effet à la fois une diminution de la transmission Glutamaergique et de la transmission GABAergique. Les principaux effets indésirables sont cutanés et il a une toxicité hématologique. Il possède un métabolisme hépatique par le CYP3A4, ce qui impose une surveillance hépatique et hématologique. Malgré son métabolisme enzymatique, il a globalement peu d'interaction. C'est un traitement de seconde intention réservé pour les épilepsies partielles et en association.

La posologie à l'état d'équilibre est de 300 mg/j à 500 mg/j en 1 ou 2 prises .

Vigabatrin (Sabril®) :

Substrat suicide de la GABA transaminase et ainsi augmentant la concentration de GABA intracérébral, c'est surtout un traitement utilisé en dernière intention car il a une toxicité oculaire irréversible pour 33 % des patients . Il est également de maniement délicat chez les personnes ayant des antécédents psychiatriques. Toutes ces précautions limitent considérablement son utilisation. Il est également utilisé dans le syndrome de West (spasmes infantiles) après un échec de la corticothérapie.

Le felbamate (Taloxa®) :

Il agit sur toutes les cibles évoqués plus haut. Très efficaces sur les syndrome de Lennox Gastaud ainsi que dans les épilepsies généralisées en association, il présente une toxicité hématologique importante et irréversible, voire mortelle (30% des cas de toxicité hématologique). De même il a une toxicité hépatique pouvant mener à une insuffisance hépatique fatale (1 cas sur 30000). Sa prescription comme pour le vigabatrin est une prescription de dernière intention et nécessite de prévenir le patient des risques importants pris. C'est un inducteur enzymatique du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19. Les doses maximales se divisent en 3 à 4 prises par jour jusqu'à 3600 mg.

le lévétiracétam (Keppra®) :

Pour certains auteurs, c'est un antiépileptique de 3^{ème} génération, vu que son mécanisme d'action reste inconnu. Immédiatement efficace, il possède potentiellement beaucoup d'effets indésirables mais il est globalement bien toléré. L'asthénie, l'irritabilité restent les principaux effets indésirables notés. Utilisé seul dans les épilepsies partielles à partir de 16 ans, il peut

également être utilisé en association, y compris, pour les épilepsies généralisées du fait de l'absence de risques d'interactions et de son mécanisme d'action unique. C'est un médicament à 2 prises par jour de 1000 mg à 3000 mg. Les posologies chez l'enfant et le nourrisson sont de 7 à 10 mg/ kg deux fois / j également.

c- Autres

Le talampanel (Fycompa[®]) a obtenu une autorisation de mise sur le marché de l'EMA, après la publication d'une étude de phase III jugée satisfaisante. Il devient de fait le chef de file d'une nouvelle classe d'antiépileptiques, qui inhibe les signaux postsynaptiques glutamaergiques par fixation allo stérique sur les récepteurs AMPA (talAMPAnel). Ses indications d'AMM sont pour l'instant limités aux traitements des épilepsies partielles en association.

D'autres médicaments peuvent être utilisés dans certains types d'épilepsie mais leur utilisation est rare : ainsi le rufinamide a un statut de médicament orphelin (Inovelon[®]). De même le stiripentol (Diacomit[®]) est un antiépileptique rare réservé à quelques épilepsies particulières (Syndrome de Dravet). La thérapeutique anti épileptique peut également impliquer des corticoïdes ou du tétracosactide (Synachtène[®]) pour les spasmes infantiles.

5) Difficultés de traitement :

Ainsi qu'il a été mentionné, tous les antiépileptiques comportent des effets indésirables non négligeables : Agissant sur le contrôle et en particulier en modulant l'excitabilité du SNC, l'asthénie, la somnolence sont communs à tous les antiépileptiques et peuvent perturber le quotidien.

Les stigmatisations, le déni de la maladie et de sa chronicité, les clichés quant à ses causes, la relation avec le médecin, les médicaments ou tout simplement l'efficacité relative du traitement [80] peut conduire le patient à négliger son observance. Comme pour toutes les maladies, l'observance individuelle est un paramètre à prendre en compte : c'est, d'après l'OMS, la première raison de l'échec des traitements médicamenteux.

L'OMS a pointé en 2003 plusieurs paramètres pouvant conduire à une mauvaise observance du traitement et plusieurs de ces facteurs concernent directement le patient allant de l'oubli pur et simple au doute suggéré par des échecs thérapeutiques antérieurs ou aux effets indésirables du traitement. Il est à noter que, contrairement à ce que l'on pourrait penser, il a

été montré que la compliance à un traitement était indépendante de la fréquence des crises ou de leur importance : l'échec thérapeutique d'un ou plusieurs traitements antérieurs et la persistance des crises n'incite pas le patient à poursuivre méthodiquement son traitement. Sans surprise, la complexité du traitement, les effets indésirables, l'abattement quant à sa maladie, la stigmatisation ou le sentiment de rejet contrarient la bonne observance du traitement

D'autres facteurs sont également à prendre en compte tels l'âge : le traitement est mieux suivi chez les enfants et les personnes âgées (> 60 ans) et l'observance est plus difficile chez les adolescents ou même chez l'adulte.

En revanche, ces mêmes études de l'OMS suggèrent des pistes de solution auxquelles le pharmacien d'officine peut apporter sa part : la notification des effets indésirables font partie de son rôle et partant, l'interrogatoire et un suivi du moins thérapeutique et de l'observance du patient peut être facilement exploité lors de la dispensation du médicament. Nous reviendrons plus loin sur ses variables « humaines » dans le suivi du traitement.

V- Pharmacorésistance

Plusieurs difficultés s'opposent à une bonne connaissance de la pharmacorésistance dans le domaine de l'épilepsie puisque la maladie intéresse le cerveau. Il a néanmoins pu être mis en évidence différents mécanismes qui, comme dans d'autres maladies ont pour conséquence une baisse d'activité des AE.

Bien que de contours flous car encore une fois difficilement quantifiables, et de toute façon non exploités en thérapeutique, la pharmacorésistance a montré plusieurs aspects⁵⁰.

1) La pharmacorésistance phénotypique

Il a pu être mis en évidence des modifications dans la cible : à plusieurs niveaux, il a été montré que les canaux Na⁺ voltage- dépendant perdent leur sensibilité à certaines molécules comme la carbamazépine. L'hyperpolarisation qu'implique la liaison de la carbamazépine à ces canaux fait défaut et le calcium reste inactivé mais dans son état stable, donc facilement activable. Il a été montré que ce mécanisme pouvait être dû à des modifications génétiques qui dépendent de l'épissage lors de la transcription des sous unités. Cette modification est donc génétique mais peut être réactionnelle à une crise : un variant d'une sous unité de protéine canalaire a pu ainsi être mise en évidence dans les 4 heures suivants une crise.

⁵⁰ Drug resistance *in* [51]

De même il existe d'autres variations possibles expliquant la diminution d'affinité : l'introduction de topiramate a été corrélée à une augmentation de la phosphorylation et une diminution de l'efficacité du topiramate sur cette cible.

Les récepteurs GABA_A peuvent également être affectés lors la migration de ses sous unités du cytoplasme vers la membrane (sans impliquer un mécanisme génétique) et léser ainsi le site de liaison aux BZD, d'où une diminution de leur activité après un SE chimiquement induit. De plus, en dehors des facteurs touchant directement les cibles. D'autres facteurs physiologiques peuvent modifier profondément nos connaissances comme l'environnement ionique : Une protéine transporteur de Na⁺, K⁺ et de Cl⁻ présente dans le cerveau en développement comme chez le sujet épileptique permet par exemple une dépolarisation induite par la transmission GABAergique (à l'inverse de l'hyper polarisation attendue) : les modalités d'action de cette protéine et surtout son inactivation peuvent ainsi restaurer le rôle inhibiteur par l'hyperpolarisation du neurone concerné.

Il existe également des mécanismes diminuant le turn over de la protéine SVA2 (cible du lévétiracétam) après une crise d'épilepsie chez la souris

Quoiqu'il en soit, en dépit des exemples cités, une modification de cible ne suffit pas à tout expliquer et ne concerne qu'un seul AE sans préjuger de l'action des autres : Si la carbamazépine est moins efficace, l'action d'autres AE sera sensiblement la même, ou profondément modifié vis à vis du variant du récepteur.

Une modification de cibles a donc bien été montrée mais elle est encore inexploitée thérapeutiquement et ne suffit pas à expliquer toutes les résistances observées.

De même que les autres médicaments, un mécanisme important de résistance est l'efflux de la molécule à l'aide de transporteurs tels la glycoprotéine P (P-gp) ou d'autres protéines issus de la superfamille des transporteurs ABC. L'encéphale est richement doté de ce type de distributeurs qui assure la protection de la barrière hémato- encéphalique : les transporteurs multi- drogues (MDT) empêchent l'entrée dans le SNC des toxiques lipophiles mais permettent aussi l'efflux de médicaments y compris d'anti épileptiques. En dehors de ce rôle de défense, il a été montré l'augmentation de divers transporteurs tels la P-gp, certains MRP (Multidrug resistance Related Protein) etc... chez des sujets présentant une épilepsie pharmacorésistante ainsi que dans des modèles animaux. La surexpression de récepteurs P-gp est également montrée après un S.E. sans toutefois intervenir lors du S.E.

Les AE sont concernés par ce mécanisme et la corrélation négative entre la licarbazépine intracérébrale et la surexpression du P-gp a été montrée. Néanmoins, si ces résultats vont dans

le même sens, il n'y a jusque là pas eu de preuves formelles, ni de mécanismes décisifs vraiment montrés : tous les AE peuvent être recapturés par plusieurs transporteurs tels les MRT, la P-gp sans toutefois qu'ils soient des cibles prépondérantes mais le doute reste quant aux véritables effets cliniques de cet efflux : Une preuve clinique reste toujours à démontrer même si l'ensemble des données que l'on possède tend à montrer qu'il y a bien une pharmacorésistance due aux transporteurs qui passe sans doute par une tolérance et par des mécanismes complexes de régulation. En particulier, certains signaux d'inflammation mettant en jeu le Glutamate et la cyclooxygénase 2⁵¹(COX2) suggèrent qu'il serait possible de réguler l'expression de la P-gp par le contrôle de l'activité COX2.

2) Génétique et pharmacorésistance

Les deux hypothèses envisagées jusque là sont classiques. Les connaissances génétiques des dernières années ont suggéré que si l'épilepsie peut être d'origine génétique, il en est de même de la pharmacorésistance :

Le syndrome de Dravet, très difficile à soigner et nécessitant souvent une polythérapie est due à une altération monogénique affectant *SCN1A*, et des gènes voisins codant pour les canaux sodiques. Ces canaux deviennent non fonctionnels, provoquant ainsi l'épilepsie mais également la résistance à certaines molécules, les canaux sodiques étant une cible privilégiée des médicaments. A l'inverse, le stiripentol peut être une alternative dans ces syndromes mais il n'agit pas sur ces canaux sodiques, ce qui confirme une origine génétique qui dans ce cas- là rejoint une modification de la cible par exemple, une relation entre doses maximales de phénytoïne et de CBZ a pu être corrélée à un variant génique de *SCN1A*. D'autres études ultérieures ont confirmé ces relations directes entre le gène et la réponse thérapeutique attendue avec des mutations génétiques ponctuelles sur *SCN1A*, *SCN2A* et *SCN3A*.

Sans pour autant être bien compris, il a également été montré que certaines altérations monogéniques qui étaient à l'origine d'une épilepsie génétique étaient également corrélées à une pharmacorésistance. Ces recherches restent au stade embryonnaire même si les progrès détectés sur *SCN1A* peuvent être déterminants. Les mécanismes fins sont loins d'être élucidés et doivent également prendre en compte d'autres phénomènes comme les réarrangements génétiques, exoniques voire chromosomiques, la plasticité cérébrale etc... mais les résultats présentés suggèrent une possibilité de diagnostic génétique pour l'instauration ou le suivi d'un traitement. [64]

Ainsi, les nouvelles facilités de séquençage comme le génotypage à grande échelle [40], outre
51 Chapitre Drug Resistance in [51]

les informations fondamentales qu'elles peuvent nous donner sur l'étiologie des épilepsies peuvent apporter des indications et sur les mécanismes de résistance, et sur le traitement à employer.

3) Conclusion

La recherche sur la pharmacorésistance au niveau des antiépileptiques reste un champ de recherche intéressant mais essentiellement du fait des mécanismes qu'il peut laisser à explorer : en effet, si les possibilités de recherche sont nombreuses et touchent de nombreux domaines : immunité, pharmacodynamie, pharmacocinétique, biochimie, génétique etc... il est peu probable qu'il puisse être déterminé un phénomène majeur de pharmacorésistance et en conséquence que l'inhibition éventuelle d'un mécanisme de résistance restaure l'efficacité d'un AE comme on le fait pour les antibiotiques par exemple. En revanche, les recherches sur la composante génétique de la pharmacorésistance peut raisonnablement influencer ou faire évoluer les stratégies thérapeutiques si les résultats expérimentaux sont confirmés par des résultats cliniques effectifs.

VI- Traitement chirurgical de l'épilepsie :

La chirurgie reste toujours un recours dans l'épilepsie mais elle est rarement envisagée d'emblée et ne se discute que dans des conditions bien définies d'échecs médicamenteux : la prise d'au moins deux antiépileptiques et leur non efficacité malgré un suivi régulier est un prérequis minimal au traitement chirurgical de la maladie. Ces épilepsies pharmacorésistantes seront prises en charge par neurochirurgie que si la zone responsable de l'épilepsie est bien identifiée et connue et si sa résection est compatible avec une qualité de vie acceptable. La stratégie consiste en la suppression soit du foyer épileptogène ou de la lésion le provoquant (tumeur, séquelle de traumatisme, d'infection), soit dans des cas plus rares de supprimer la zone corticale épileptogène quand il n'y a pas de lésion [8,39] . On peut les diviser en trois grandes catégories :

- La neurochirurgie à but curatif qui consistera en l'ablation de la zone épileptogène : plus ou moins étendue : lobectomie, amygdalo-hippocampectomie, hémisphérectomie fonctionnelle, résection multilobaire
- la chirurgie à but palliatif : plusieurs techniques peuvent être mise en œuvre comme la callostomie, les transections sous piales, ou la stimulation du nerf vague

- les thérapies innovatrices qui passe par la radiochirurgie ou les techniques de neuromodulation.

Certaines techniques sont encore expérimentales d'autres peu à peu abandonnés au profit de nouvelles :

Par exemple, la callostomie totale est très rare et tend plutôt vers une callostomie limitée aux 2/3 du fait des comorbidités.

Actuellement la technique de gamma knife (radiochirurgie) ou de stimulation du nerf vague font figure de tête de pont de la neurochirurgie épileptique :

La stimulation du nerf vague consiste en l'implantation d'un dispositif type pace- maker dans la zone infraclaviculaire gauche : une électrode transmet une stimulation vagale permettant une répercussion dans l'ensemble de l'encéphale *via* la substance réticulée ascendante activatrice. Il est postulé que les stimulations conduiraient à des désynchronisations, diminuant ainsi le risque de synchronisation. Cette technique d'indications limitées remplace avantageusement la callostomie et on note une amélioration de 40 % des crises chez la moitié des patients. Ce pourcentage augmente avec le temps.

La technique du gamma knife est elle essentiellement expérimentale : elle consiste en l'irradiation d'une zone précise du cerveau par des rayons gamma. Cette technique a pour but l'irradiation d'un foyer épileptogène, en particulier cortical et l'irradiation des prolongements bilatéraux permettant la propagation de la décharge épileptogène. Tout comme la radiothérapie anti cancéreuse, il s'agit donc d'exciser par radiations le foyer épileptogène.

La neurochirurgie de l'épilepsie passe aussi par des systèmes plus invasifs de neurostimulation touchant diverses zones à activité cyclique comme le thalamus ou même une électrode située près des lésions. D'autre part, sans passer par l'activité électrique, l'implant de systèmes passant par d'autres méthodes comme le froid (basé sur la réduction de la conduction électrique à basse température : « cooling ») à l'aide de cathéters corticaux et ventriculaires. Ces méthodes réduisent les pointes épileptiques dans les modèles animaux et ont pu montrer des résultats partiels mais présents chez l'homme [13,25]. De même, l'implantation ventriculaire de système de perfusion continue d'acide valproïque peut être envisagé. Certaines stimulations visuelles ont également été utilisées pour contrôler les crises chez des rats après injection virale et expression de protéines proche de la rhodopsine, dont la stimulation lumineuse dans le domaine visible active la fonction. Cette expérience a montré des résultats positifs chez le rat et son application à l'homme serait indéniablement profitable si ce n'est les barrières techniques de la transfection ainsi que le suivi à long terme de ce type de thérapie.

La majorité de ces chirurgies sont expérimentales mais peuvent représenter à plus ou moins long terme une solution aux épilepsies pharmacorésistantes. Enfin, sans parler du côté curatif, certaines interfaces par l'implantation d'électrodes intracrâniennes et la modélisation d'algorithmes d'EEG en continu peuvent « prédire » sur un dispositif extérieur le seuil épileptique du patient. Cet EEG en continu peut servir de déclencheur pour les techniques chirurgicales implantés (techniques du « cooling », neuro stimulation périphérique, perfusion ventriculaire d'anti épileptiques) mais aussi permet un auto contrôle du patient (alerte sonore si la probabilité d'une crise est importante) et l'acquisition de données d'EEG suivi pour le clinicien comme pour le chercheur.

Ces différentes techniques sont bien évidemment pour la plupart au stade expérimental et ne concerne que des patients épileptiques dont la pharmacorésistance a été éprouvée pour lesquels les crises constituent un réel handicap : elles sont bien loin de la pharmacie en particulier de la pharmacie d'officine mais elles ne relèvent plus de la science fiction et sont probablement amenées à se développer : de ce fait, sans être un spécialiste, le pharmacien ne doit pas les ignorer même si à l'heure actuelle, d'importants biais technologiques, de couts ou d'effets indésirables se présentent et que la thérapie médicamenteuse reste de loin la plus pratique.

VII- Le régime cétogène

La cure cétogène enfin est une pratique contraignante réservée au milieu hospitalier⁵² : elle consiste en une alimentation élevée en acides gras et pauvre en glucides et en eau. Biochimiquement ce régime favorise l'apparition de corps cétoniques, dérivés du métabolisme du cholestérol, qui constituent une ressource énergétique pour le cerveau différente des glucides. Les différents effets métaboliques passent par une augmentation de la transmission GABAergique notamment, la limitation de l'inflammation l'expression de facteurs trophiques du système nerveux central, augmente l'activité des récepteurs canaux K^+ ATP-dépendant⁵³. Ce régime a un effet global de neuroprotection et antiépileptogène en augmentant la stabilité de la membrane neuronale.

L'intégralité des mécanismes qu'implique ce régime est mal connue mais ses effets antiépileptiques sont éprouvés. Assez contraignante et pouvant être très mal tolérée pendant les 1^{ers} jours de diète, elle peut être proposée à l'hôpital essentiellement pour des enfants souffrant d'épilepsies sévères.

52 p. 125 in [8]

53 Mechanisms of ketogenic diet action *in* [51]

VIII- Le Patient Épileptique au quotidien

La définition de la LicE sur l'épilepsie est un désordre du cerveau caractérisé par « une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette condition. Le diagnostic de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique, « en association avec une perturbation cérébrale persistante qui peut entraîner la survenue d'autres crises ».⁵⁴ La plupart des termes de cette définition ne concerne pas le côté biologique ou clinique de la maladie mais bien des facteurs humains. C'est toute la difficulté de cette maladie de justement avoir une composante médicale très développée mais d'un autre côté de rester à des visions historiques que l'on a abordé au sein de la société civile. On peut considérer deux points de vue qui sépare l'Épilepsie de la société actuelle : d'une part, le patient, son vécu et son ressenti qui peuvent contribuer à le marginaliser, d'un autre un phénomène de stigmatisation de la part de la société en général. Plusieurs pistes ont été proposées pour réduire ce fossé, une principale étant la confiance dans le traitement et les médicaments : Nous l'avons vu les traitements en particulier médicamenteux sont nombreux et il est du rôle du pharmacien de veiller au respect des bonnes pratiques médicamenteuses. Mais en dehors de son rôle purement professionnel, il ne peut feindre d'ignorer le contexte immédiat du patient qui peuvent expliquer les échecs thérapeutiques, la non-compliance du patient, les éventuels problèmes psychiatriques, psychologiques ou d'insertion du patient qui peuvent en eux-mêmes contribuer à faire de la dispensation médicamenteuse un échec.

Plusieurs origines expliquent ces non dits en particulier historique comme nous l'avons abordé dans la première partie : nous nous proposons ici de les séparer en deux parties sachant que ce découpage est artificiel et qu'ici peut être plus qu'ailleurs la maladie est chronique et à ce titre prend en compte toute la vie du sujet. Nous explorerons d'abord le côté psychiatrique et comportemental liés à l'épilepsie puis nous parlerons de son côté social.

1) Troubles psychiatriques et comportementaux associés à l'épilepsie

La littérature historique est nombreuse concernant les troubles psychiatriques chez les épilepsies. Battue en brèche au début du XX^{ème} siècle, l'idée cependant revient et une étude de l'OMS [80] vient confirmer que des troubles psychiatriques concernent un tiers des épileptiques présentent des pathologies psychiatriques associées. Les plus retrouvées sont la

54. définition de la LicE et de l'IBE (Épilepsies 2005 ; 17:129-132 in [8], p. 38.)

dépression et l'anxiété mais il existe des pathologies plus invalidantes telles les psychoses qui justifient d'une part la peur sociale de l'épilepsie, d'autre part les difficultés d'acceptation de la maladie de la part de l'épileptique.

a- Les psychoses

Le ressenti de folie est ainsi une crainte légitime du patient d'autant plus qu'elle est réelle dans certains cas : le concept « historique » de folie chez l'épilepsie (Hercule par exemple), qui a globalement perdurer jusqu'aux travaux de Charcot peut se superposer pour le profane aux psychoses épileptiques cliniquement et statistiquement existantes : C'est ce genre de confusion qui font perdurer le doute entre l'épilepsie maladie somatique et maladie psychiatrique.

En pratique, il s'agit donc de bien différencier les deux et ce d'autant plus que la psychose épileptique, hormis quelques cas particuliers, (psychoses post-ictales par exemple) a une définition vague. Par exemple, la psychose de type schizophrénique de l'épilepsie se diagnostique comme une schizophrénie, le qualificatif épileptique complétant le diagnostic de « psychose épileptique » si le patient a des antécédents historiques d'épilepsies.

D'autres types de psychoses existent chez le patient épileptiques, celles-ci⁵⁵ découlant directement de la crise selon une chronologie bien connue : il s'agit de la psychose post-ictale qui survient après une crise ou plus typiquement une salve de crises : Après l'état classique de confusion post critique un retour à l'état de conscience normal . Dans la semaine qui suit la crise mais parfois dans des délais bien plus courts (2 heures après la crise), le patient peut manifester un épisode délirant sans altération notable de la conscience avec variations de l'humeur., hallucinations auditives, paranoïa, sensations de mysticisme etc... Ces épisodes durant environ une semaine et évolue dans 10 à 15 % des cas à une forme chronique du délire. Beaucoup d'études tendent à relier ce genre de psychoses à des mécanismes neurobiologiques spécifiques.

D'autre part, l'ensemble des données montrent une prédisposition de ce genre de psychose liés à l'historique du patient (elles sont plus fréquentes chez le patient épileptique) et certains paramètres anatomo physiologiques (hypertrophie bilatérale des amygdales, sclérose hippocampique) sont des facteurs de risques que l'on trouve.

Une autre psychose est la psychose inter-ictale : elles se produisent lors de l'espacement ou de la disparition des crises soit de façon brève (cas rares) soit de façon chronique : c'est le cas des schizophrénies épileptiques évoquées plus haut. Elles touchent les enfants dont l'épilepsie a

55 Chapitre Epilepsies et fonctionnement mental *in* [39]

débuté avant les dix ans. De mécanisme complexe, elles ne répondent pas aux neuroleptiques et sont mieux contrôlés par des anti dépresseurs à forte dose. L'hypothèse avancée est que la psychose ne serait qu'un symptôme des périodes inter-ictales à soigner avec d'autres symptômes non ictaux.

Enfin, il existe des psychoses d'origine iatrogène décrits avec plusieurs anti- convulsivants : la phénytoïne et le phénobarbital ou la primidone mais aussi le topiramate le zonisamide et le lévétiracétam. Il faut noter cependant que la réintroduction d'un anti épileptique peut raccourcir les psychoses post-ictales.

b- la dépression et l'anxiété :

Ce sont les principales pathologies psychiatriques co-morbides de l'épilepsie ⁵⁶ : il a été suggéré que l'anxiété précédait la dépression. L'anxiété telle qu'elle est définie regroupe un grand nombre de symptômes : agoraphobie, Troubles obsessionnels compulsifs, trouble panique etc... Ces deux causes sont plus courantes que la psychose mais et peuvent à l'origine de l'isolement social de l'individu. Par rapport à un épisode dépressif majeur de la population générale, les dépressions survenant chez l'épileptique s'accompagnent plus souvent de dysthymie, de colère, d'hostilité ou d'épisode euphorique. Il s'agit du syndrome dysphorique interictal [48] quand elles ne présentent pas des symptômes atypiques. Le trouble dépressif représente la plus grande cause d'hospitalisation des personnes en hôpital psychiatrique. L'isolement qu'elle provoque du fait des diverses anxiétés auto- entretient le processus et contribue à une baisse d'estime plus profonde de soi ainsi qu'à l'absence de demande d'aide : c'est un des mécanismes principaux qui entretient la stigmatisation de l'épilepsie.

Encore une fois, tout comme pour les troubles psychiatriques, certains sous groupes sont particulièrement touchés notamment les épilepsies partielles pharmacorésistantes. Cette pathologie dépressive est confirmée par le taux de suicide : il est 5 fois plus élevé que dans la population générale. De même, c'est un facteur influençant l'enfant qui peut être problématique et désunir la famille, laissant ainsi un vide éducatif là où un soutien serait nécessaire.

La tendance dépressive a tendance à être sous estimée du fait de plusieurs facteurs : les tableaux sont souvent atypiques et le patient sous- déclare les symptômes. De plus, médecins et patients ont tendance à voir dans ces dépressions une conséquence logique de l'épilepsie : cette attitude, notamment de la part du patient sur le non- contrôle de sa maladie a une tendance à lui faire baisser les bras et à minimiser ses attentes dans le cadre des ambitions

⁵⁶ p. 21 *in* [80]

professionnelles ou scolaires par exemple. Ce manque de contrôle sur la survenue des crises est donc lié au rejet mais également a une influence négative sur la qualité de vie du patient épileptique.

Le pharmacien peut remarquer que c'est ce genre de réaction dépressive qui peut pousser un patient à négliger son traitement être vigilant lors de l'interrogatoire du patient pour pouvoir détecter des signes de dépression, même si le diagnostic appartient *in fine* au médecin.

c- Les troubles du comportement

Les relations entre psychiatrie et épilepsie ne sont pas neutres et font état de troubles du comportement qui émanent du patient lui-même : enfermement sur soi, rabaissement et enfermement pouvant contribuer à la dépression. Du reste, le corollaire est prouvé : les patients épileptiques subissant le moins de conséquences psychiatriques et ayant la meilleure qualité de vie sont les patients bien insérés. : la motivation est un facteur essentiel dans l'insertion notamment professionnelle. L'isolement social, affectif ou familial est également caractéristique et peut nuire à l'état d'esprit général de la personne. On peut noter d'autres facteurs qui sont communément cités : anhédonie ; émoussement affectif, passivité, lenteur, passivité, difficultés d'autonomie.

Ces troubles peuvent également avoir une composante cognitive et des facultés comme la mémoire, la lenteur, la concentration peuvent nuire à la bonne insertion professionnelle ou scolaire de l'épileptique.

Là encore, le pharmacien n'est pas directement impliqué dans les problèmes soit psychiatriques, soit sociaux du patient : il a juste une valeur d'intermédiaire et d'interlocuteur neutre et peut consister en une parole et une rupture d'isolement. De même, il peut démystifier certains troubles pathologiques et les faire rentrer dans certaines cases normalisées de la maladie. Enfin, il peut également avoir une valeur d'indications et orienter vers les instances existantes, le médecin, les consultations pluridisciplinaires ou les associations de patients. Étant de toute façon *a priori* un contact régulier du malade dans un cadre quotidien et n'intervenant pas directement ni dans la maladie ni dans les examens spécialisés, il peut servir de point de repère et être en première ligne pour le suivi quotidien du malade.

2) Le rejet social

Beaucoup d'études se sont intéressés au ressenti de l'épilepsie dans la population générale et les résultats même s'il y a de légers infléchissements récents restent accablants : l'épilepsie mérite toujours son nom de maladie sacrée : ainsi un sondage de 2008 en Italie [49] montre que les croyances ont la vie dure : la maladie est ainsi assimilée comme une maladie mentale dans plus d'un tiers des cas et une fraction de 4% de la population voit dans l'épilepsie une manifestation démoniaque.

On peut noter que la stigmatisation n'est pas spécifique à la culture occidentale : Ainsi, l'exclusion sociale et les peurs engendrées par la maladie semblent universelles et sont accompagnées de légendes notamment sur la contagion et les restrictions sociales du malade : l'exemple de la République Populaire Lao [19] qui peut être étendu à l'Asie du Sud Est et les chiffres éloquentes de l'OMS,, qu'ils soient en Europe ou dans le monde témoignent de cette méconnaissance générale de la maladie. De même, il existe en Europe même d'importants écarts de traitements du fait même du sous diagnostic ou des conditions de délivrance du médicament : par exemple, 22% des épileptiques Estoniens ne reçoivent pas de traitement, et si les traitements anti épileptiques sont courants, ils sont utilisés dans un grand nombre de cas à doses inférieures et inefficaces.

Or, c'est une des conséquences d'un mauvais suivi médicamenteux dans le cadre de l'épilepsie qui peut même provenir du patient : certaines études mettent en avant le rôle de stigmatisation, y compris une forme de rejet par le patient qui dénie [80] sa maladie. La 1^{ère} étape procède ainsi du patient lui-même qui doit comprendre et accepter et sa maladie et la nécessité du traitement. La seconde étape de rejet social est plus longue à mettre en place et vient dans un cadre plus large : l'épilepsie bénéficie d'un large programme de l' OMS visant à sensibiliser le grand public à la maladie, et à la démystifier notamment pour favoriser l'accès au traitement et l'insertion sociale (campagne « *out of the shadows* », à la lumière) [34]. Rappelons que si en France l'accès au traitement est relativement aisé notamment du fait des conditions de remboursement (prise en charge possible en tant qu'ALD), donc sans fossé économique, 66 % des épileptiques français ressentent une stigmatisation de leur statut et que la moyenne Européenne est de 51%.

Comme pour le reste, le pharmacien a un rôle mineur mais limité en faisant mieux connaître la maladie et les réelles limitations qu'elles posent. Si des signes extérieurs montrent que les choses évoluent positivement, il n'en reste pas moins un passif négatif dans l'inconscient collectif, et surtout un isolement de la maladie et du malade, ce qui rend difficile une

information grand public du moins à l'officine. C'est notamment contre cet isolement que lutte les différentes campagnes et les associations pour une meilleure information générale.

3) Les limitations de l'épilepsie

Si l'épilepsie a des conséquences psychiatriques et un rejet sociétal indéniable, elle a aussi des conséquences sociales particulières : La scolarisation, le travail ou certaines activités pratiques restent un problème. De plus, elle n'appartient pas à une catégorie particulière de handicap étant donné l'extrême variabilité de la maladie. Ainsi, les problèmes rencontrés peuvent être difficilement caractérisés et sont très variables selon le tableau symptomatique.

a) Scolarité :

Globalement, la loi Française tend à préconiser la scolarisation pour tous, y compris pour les différents handicaps, des structures et réseaux annexes étant mises en places pour étudier au cas par cas les difficultés que peut poser l'école « ordinaire » vis à vis de ces enfants : aménagements d'horaires, d'accessibilité mise en place d'un parcours personnel de suivi à l'aide d'un référent. D'autre part, il existe des établissements médico- scolaires pouvant être mieux adapté aux besoins et aux soins de l'enfant. Là aussi, si les différentes instances administratives qu'elles soient locales ou générales (maison départementale des personnes handicapées, collectivité locale responsable de l'établissement, Education Nationale etc...) sont responsables devant la loi des conditions d'accueil et de scolarisation de l'enfant, il appartient aux parents d'avoir une démarche active pour le bien-être de l'enfant et les meilleures adaptations possibles.

Le rôle du pharmacien est ici limité, vu qu'il est chapeauté par les parents, et les institutions scolaires et médico- sociales. Il faut noter quand même quelques points particuliers chez l'enfant : si l'observance est meilleure chez cette population, le réflexe d'isolement est commun chez les élèves dans le cadre d'une scolarité ordinaire. S'ajoutent aux raisons de la population générale une possible surprotection parentale de l'enfant qui peuvent contribuer à le limiter dans ses activités scolaires et périscolaires, parfois justifiés mais qui ne favorisent pas son intégration. Enfin, avec la progression dans l'âge et l'adolescence, les comportements changent et tendent à devenir adulte, y compris pour le pire : l'observance peut se dégrader et les tendances dépressives apparaissent. De même, les conduites à risque, caractéristiques de cet âge, ne minorent pas le risque intrinsèque de ce type de comportements mais peuvent être

majorés par la survenue d'une crise, par définition aléatoire.

b) Epilepsie et travail

Beaucoup d'études ont également porté sur l'épilepsie et le travail [37] : une étude de 2005 réalisée au Royaume- Uni révèle que seulement 26 % des employeurs connaissent la maladie de l'employé. Du reste, seuls 2 % des employeurs considèrent que l'épilepsie ne pose pas un problème. Il a été démontré qu'un employeur connaissant l'épilepsie de son employé met en place des précautions inadaptés et inefficaces vis à vis de son employé. De même, sans surprise, l'employeur souhaite connaître le statut épileptique de l'employé alors que celui-ci pour les raisons de discrimination évoqués ne les signale pas. Ce sont ce type de paradoxe auquel l'épileptique doit faire face : une possible bienveillance de l'employeur, prêt dans une certaine mesure à adapter le poste ou à lui consacrer des emplois compatibles mais une méconnaissance de la maladie de l'employé. De l'autre, le malade qui cache sa maladie dans la crainte -justifiée également- que cela nuise à son insertion professionnelle et à sa carrière, voire à ses relations professionnelles (méfiance des collègues).

Dans les faits, on peut remarquer en France, que les couts indirects liés au travail de l'épileptique sont de loin les plus importants (85 % vs 15% pour le traitement)⁵⁷. Et de fait, le taux de chômage de l'épileptique se rapproche de celui du travailleur reconnu handicapé soit 50 % supérieur à celui de la population active. Pourtant, 70 % des épilepsies sont compatibles avec un emploi et mis à part certains métiers interdits car incompatibles avec la maladie (notamment dans le domaine des transports ou la sécurité), la plupart des emplois peuvent être envisagés malgré certaines précautions : le Code du Travail prévoit ainsi pour tout travailleur un rendez vous avec la médecine du Travail qui *in fine* décide si le patient épileptique est adapté à l'emploi souhaité. D'autre part, il y a là aussi un fort ressenti de la part du patient vis à vis du milieu professionnel puisqu'une étude témoigne d'un ressenti de la déclaration de la maladie : plus de la moitié des personnes interrogées a ainsi estimé que la mention de leur maladie leu avait couté un emploi. On se rapproche des conditions de repli que l'on a évoquées plus haut et en particulier dans le milieu professionnel : certains auteurs parlent même de prophétie auto réalisatrice de la stigmatisation.

Du reste, les expériences « heureuses » de travail sont difficiles à évaluer du fait de la sous déclaration de la maladie, même si à long terme elle peut contribuer à devenir un facteur d'intégration : les réticences de l'employeur se dissipent avec le temps. Il s'ensuit un paradoxe à adapter à chaque situation sur la déclaration de la maladie ou pas à l'embauche à adapter en

⁵⁷ p.386 in [55]

fonction du poste pourvu, de sa durée, du retentissement quotidien de la crise etc... Les avantages ou les inconvénients peuvent être ainsi discutés pour chaque contrat et pour chaque épileptique, sachant que l'emploi normal est un facteur essentiel des conséquences de la maladie en particulier au niveau psychiatrique et en corollaire, les épileptiques bien insérés ont les épilepsies les moins invalidantes.

Il faut noter également que les institutions médico- sociales prévoient des mesures de reclassement dans le cas où l'épilepsie est incompatible avec le travail envisagé.

c) Epilepsie et conduite [34,39]

C'est une grosse inconnue : bien que de limitations restrictives à usage professionnel existent, la conduite personnelle est un *casus belli* juridique. Jusqu'en 1981 ; la loi française était très restrictive et de ce fait mal appliquée (conduite d'un véhicule léger au bout de deux ans sans crises). Il existe vis à vis de cette situation 2 extrêmes dans les épilepsies : les patients ne conduisant pas et n'ayant jamais envisagé de le faire et ceux qui conduiront malgré toutes les opinions défavorables y compris médicales, législatives etc....Entre ces 2 extrêmes, se trouve une certaine proportion d'épileptiques conducteurs qui « omet » de se déclarer à la commission préfectorale compétente : la prévalence de l'épilepsie et les différents groupes de malades laissent supposer que plusieurs milliers d'épileptiques conduisent. La commission médicale du permis de conduire n'en relève que quelques centaines déclarés. Une étude menée en France montre ainsi que 90 % des épileptiques ne se déclarent pas comme tels aux autorités compétentes. Ce constat est similaire dans les autres pays industrialisés, et il a été montré que les compagnies d'assurance hollandaises, allemandes ou françaises étaient incapables de donner des chiffres sur le nombre d'assurés épileptiques.

Ceci pose une question de limites entre les droits de la personne, la limite entre malade et citoyen : la conduite est avant le travail, un facteur déterminant d'insertion sociale et d'employabilité et reste un droit de la personne. Son interdiction chez l'épileptique, même si les problématiques sont bien connues quant aux risques engendrés lors d'une crise au volant, est ressenti comme une limite indépassable à sa qualité de vie. A part un rappel constant à la loi, le corpus médical, y compris le médecin, ne peut que constater le paradoxe législatif devant lequel est le patient : la déclaration de son état devant les commissions compétentes risque de le priver du permis de conduire et partant, d'une partie de sa vie « normale ». D'un autre côté, il met en péril sa vie et celle de tiers si une crise survient au volant. Étant donné les chiffres avancés plus haut, confortés par des faits divers dramatiques qui émaillent les

journaux, la plupart choisissent la conduite. Il s'agit sans doute du plus grand défi à résoudre puisque c'est un des premiers facteurs de vie ordinaire et qu'il ne pourra jamais être donné de réponses juridiques positives en raison d'une des propriétés même de la maladie : la répétition de crises aléatoires. Une étude britannique⁵⁸ rétrospective remarque cependant que le nombre d'accidents de la route est similaire chez la population générale et épileptique même si le taux de blessures grave en cas d'épilepsie est supérieur de 40 %.

Enfin, tout ceci est à moduler compte tenu du nombre de conducteurs sans permis et/ou sans assurance ou d'autres maladies dont la réglementation interdit la conduite, mais qui possèdent néanmoins un nombre de conducteurs conséquents.

4) Epilepsie et vie féminine

Plusieurs paramètres conditionnent directement les liens qui peuvent être faits :

la prise d'un traitement anti-épileptique a des conséquences directes sur la contraception orale, les médicaments anti-épileptiques pouvant l'inactiver par induction enzymatique : c'est notamment le cas du phénobarbital, de la phénytoïne, de la carbamazépine. Un conseil pharmaceutique est nécessaire à faire qui peut amener à revoir la méthode contraceptive. Cette contraception doit être locale ou mécanique. Elle peut également être orale si le médicament choisi comporte au minimum 50 µg d'œstrogènes⁵⁹ et est associée avec un anti-épileptique de 2^{de} génération à faible induction enzymatique. D'autre part, certains médicaments peuvent être tératogènes et nécessiter une surveillance obstétricale étroite et en particulier une prévision de grossesse : néanmoins, plus de 90 % de ses grossesses se déroulent sans complications. Le taux de malformations à la naissance est cependant deux fois plus élevée que chez la population générale (8% vs 2-3%) et est statistiquement plus important lors d'une polythérapie. L'acide valproïque chez la femme enceinte est dans la mesure du possible, contre indiquée ou doit faire l'objet d'une supplémentation en acide folique très tôt (de 1 à 2 mois avant la conception). En revanche, une supplémentation si précoce ne semble pas utile pour les grossesses sous autre AE. La lamotrigine est privilégiée pour son faible taux de malformation parmi les anti épileptiques. L'oxcarbazépine est tératogène mais globalement, on manque de données pour évaluer les nouveaux AE

Quelques principes sont à retenir pour mener une grossesse sous anti épileptique :

- c'est un travail de prévision qui nécessitera de trouver l'équilibre satisfaisant d'antiépileptique à dose la plus faible possible avant la conception

58 p.40 in [34]

59 Chapitre 25 in [39]

- La supplémentation d'acide folique doit être précoce sous acide valproïque
- Le risque d'état de mal épileptique est responsable de morts fœtales. Il faut donc que la patiente connaisse et les risques tératogènes malformatifs possibles et les conséquences d'une mauvaise observance médicamenteuse pour « protéger » le fœtus
- L'allaitement même si la majorité des anti-épileptiques passe dans le lait maternel n'est pas contre-indiqué avec les anti-épileptiques courants. Certains sont toujours en attente d'évaluation et l'allaitement maternel doit rester une décision consensuelle entre volonté maternelle, tolérance du nourrisson et opinion du pédiatre
- La recherche de malformation fœtale doit être régulière au cours de la grossesse essentiellement par échographie à haute résolution voire par prélèvements biologiques.

Conclusion

Il ne s'agissait pas dans cette thèse de proposer une solution miracle à l'épilepsie ou plutôt aux épilepsies, ni de faire du pharmacien un épiléptologue de haut niveau. Seulement, de rappeler les principales difficultés du traitement : si les anti épiléptiques ne sont pas les médicaments les plus faciles à manier, il est néanmoins du devoir du pharmacien de bien prévenir les difficultés inhérentes au traitement qu'elles soient particulières au médicament (interactions, effets indésirables notamment) ou d'ordre plus général telle l'observance par exemple.

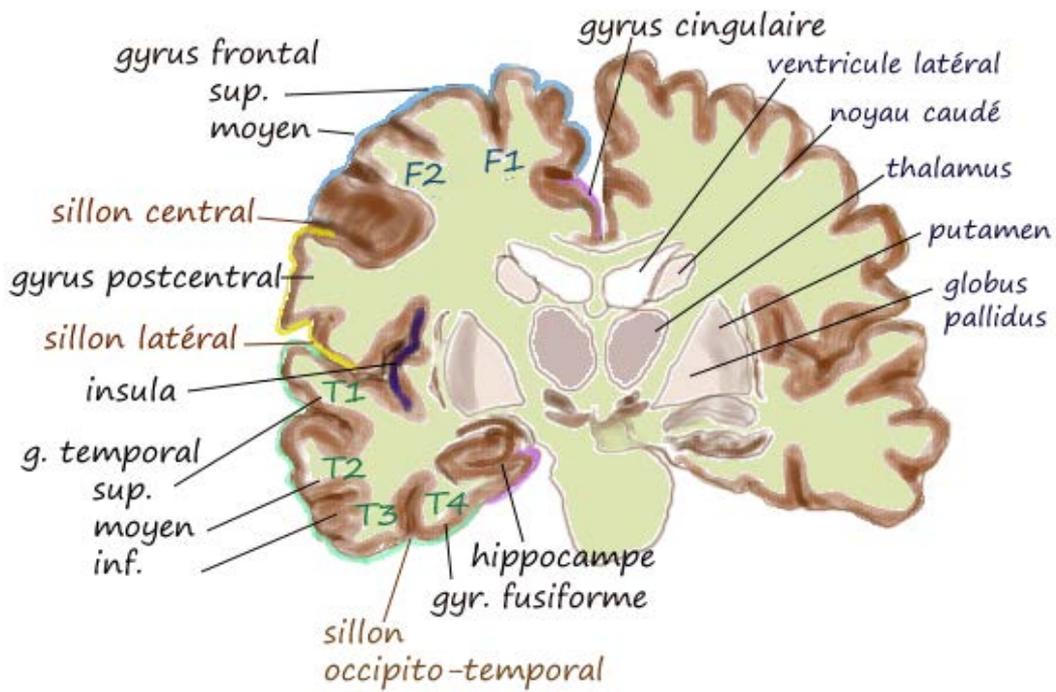
En dehors des difficultés de la physiologie cérébrale et de la nécessaire hétérogénéité de l'épilepsie, le pharmacien ne pourra qu'avoir une vision partielle de son patient épiléptique. Mais il devra être également un interlocuteur valable, avec les bases nécessaires de neurologie et les connaissances adéquates en matière de traitement, y compris chirurgical par exemple qui tend à se simplifier et à devenir plus sûre.

D'autre part, et c'est surtout sur ce point qu'il peut devenir acteur, rappeler les non- dits et le poids social que peut avoir la maladie est nécessaire : en dehors d'être un paramètre purement pharmaceutique, par vérification de l'observance régulière, mieux comprendre le patient dans ses difficultés quotidiennes et la nécessaire hygiène de vie qu'entraîne la maladie est un facteur essentiel du succès thérapeutique. Mais c'est surtout dans le non dit que son rôle peut s'avérer déterminant : maladie plutôt dissimulée, l'officine est un passage obligatoire où un pharmacien actif peut sinon soigner la maladie de par ses actes, du moins en prévenir les conséquences les plus fâcheuses, notamment en se renseignant sur le ressenti du patient, l'apparition de diverses comorbidités telle la dépression par exemple ou des signes précoces de pharmacorésistance.

Enfin et toujours dans ce contexte, il appartient au pharmacien de soutenir l'épileptique dans ses démarches et de lui indiquer ses limites comme ses droits ou même l'existence de consultations spécialisées dans certains domaines ou d'associations de patients.

Le pharmacien ne guérira pas ni l'Épilepsie et sans doute pas l'épileptique, mais il peut contribuer activement à faciliter sa vie en partageant et allégeant les problèmes et difficultés médicamenteuses ou sociales que pose l'Épilepsie. Encore faut il qu'il ait une idée des difficultés chroniques et anciennes auxquelles doit faire face son patient et qu'il puisse avoir une vision globale de leurs conséquences pour apporter les réponses appropriées. C'est pour rappeler les divers aspects transversaux dont le traitement tient une part centrale que cette thèse a été faite.

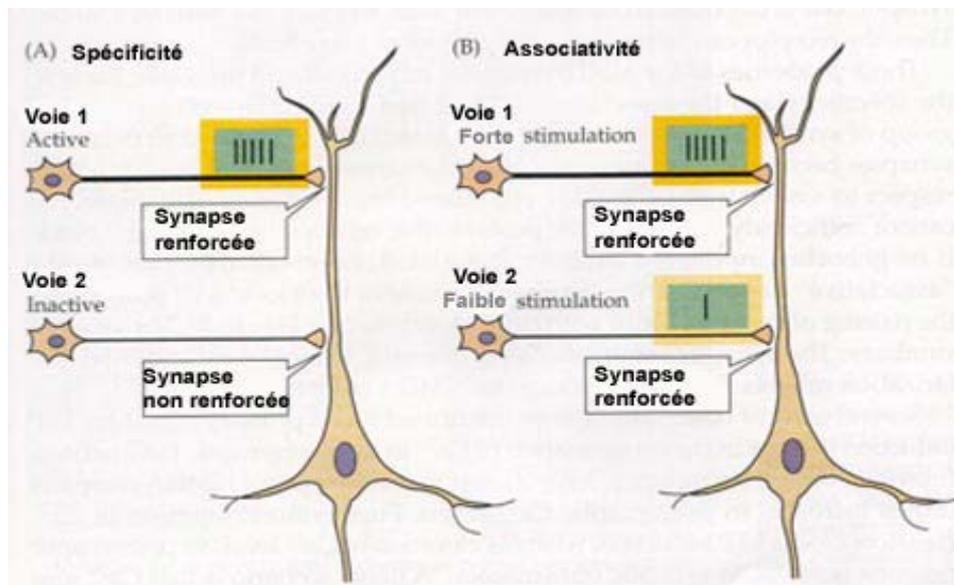
ANNEXES



Annexe 1 : Coupe coronale au niveau de l'hippocampe.

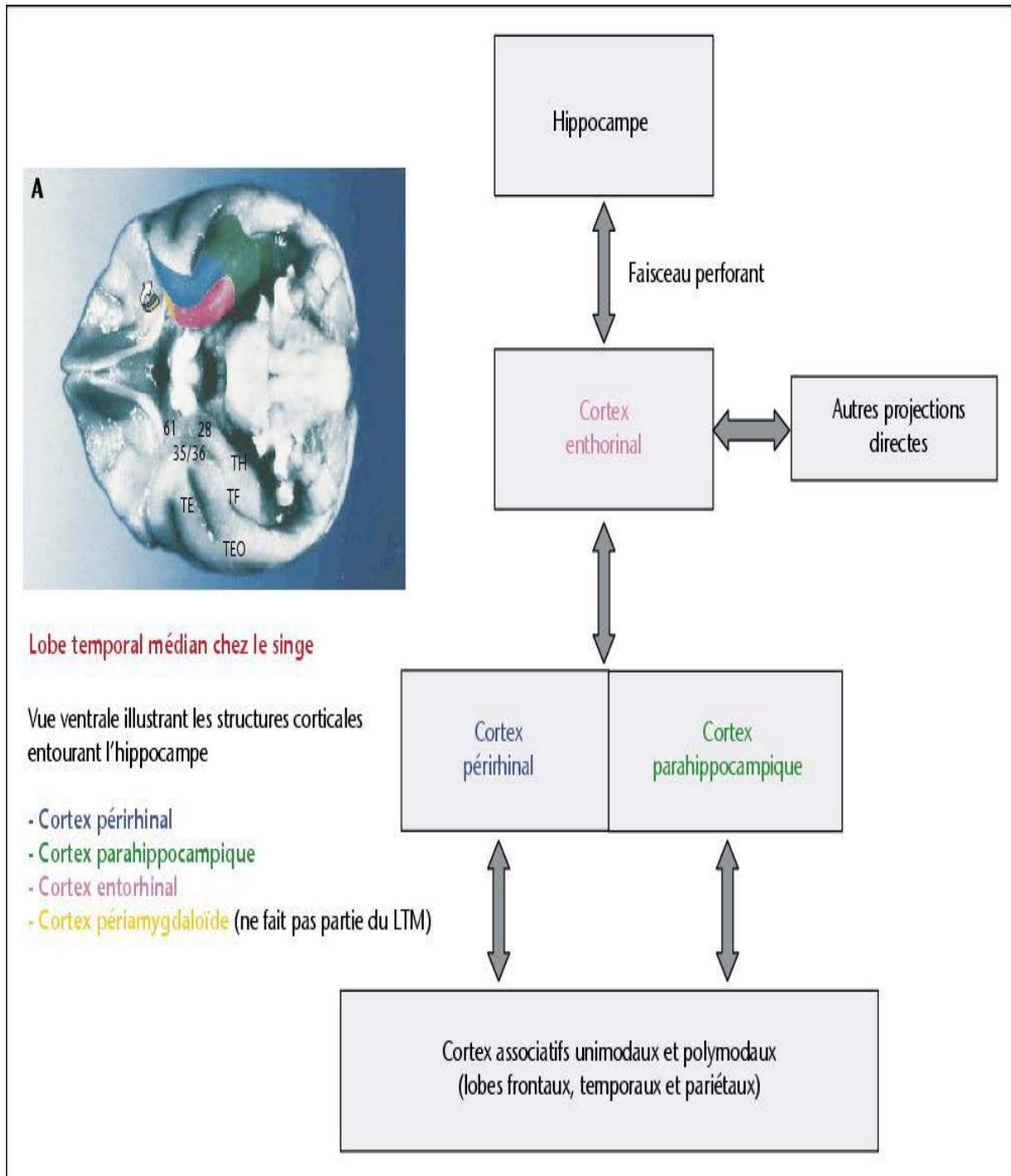
Disponible en ligne :

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Circonvolution_c%C3%A9r%C3%A9brale>



Annexe 2 : Mécanismes de plasticité cérébrale et potentialisation à long terme

Disponible en ligne : <http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/experience_rouge03.htm>



Annexe 3:

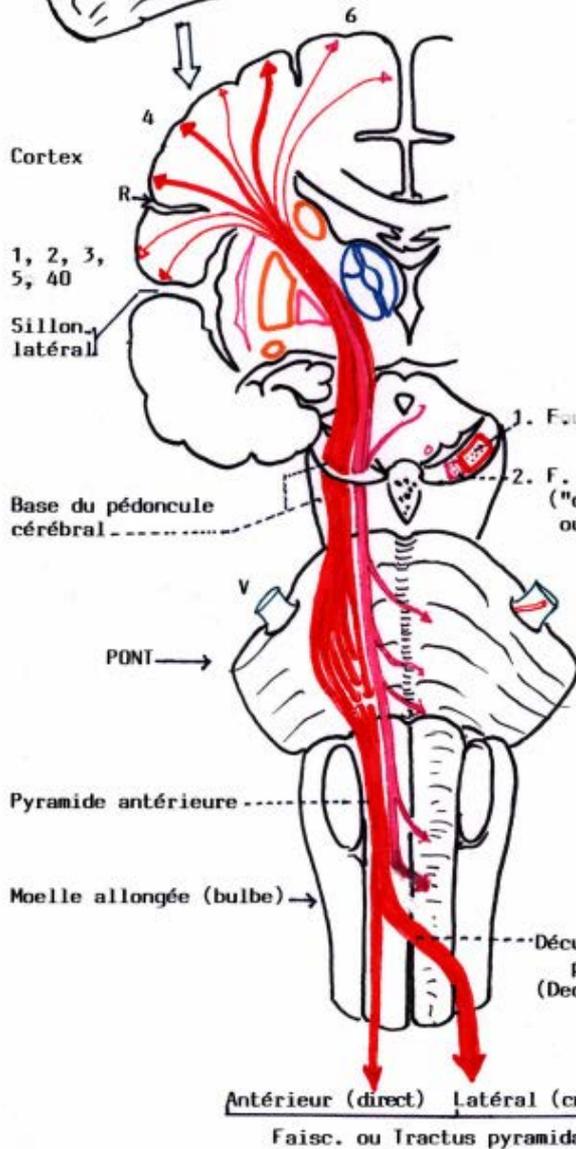
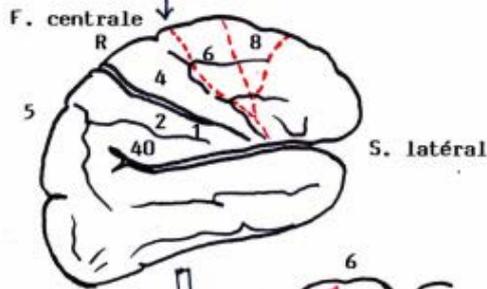
Source John Libbey Eurotext

Disponible en ligne :

<<http://www.jle.com/e-docs/00/04/1D/10/article.phtml?fichier=images.htm>>

VOIE de MOTRICITE

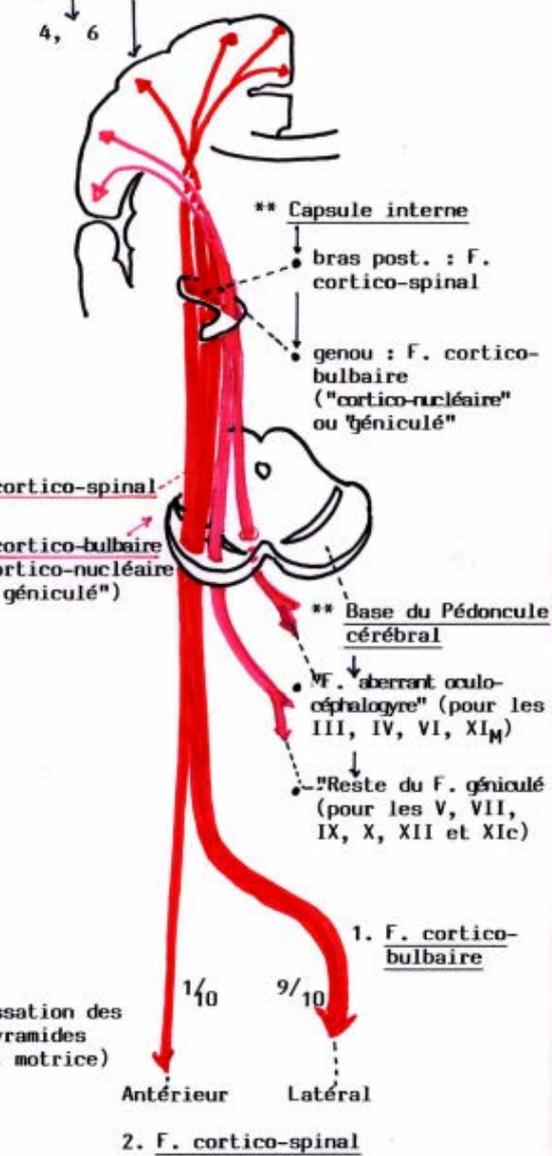
Cortex moteur : aires motrices



SYSTEME PYRAMIDAL :

MOTRICITE VOLONTAIRE

Cortex somato-moteur (aires précentrales)

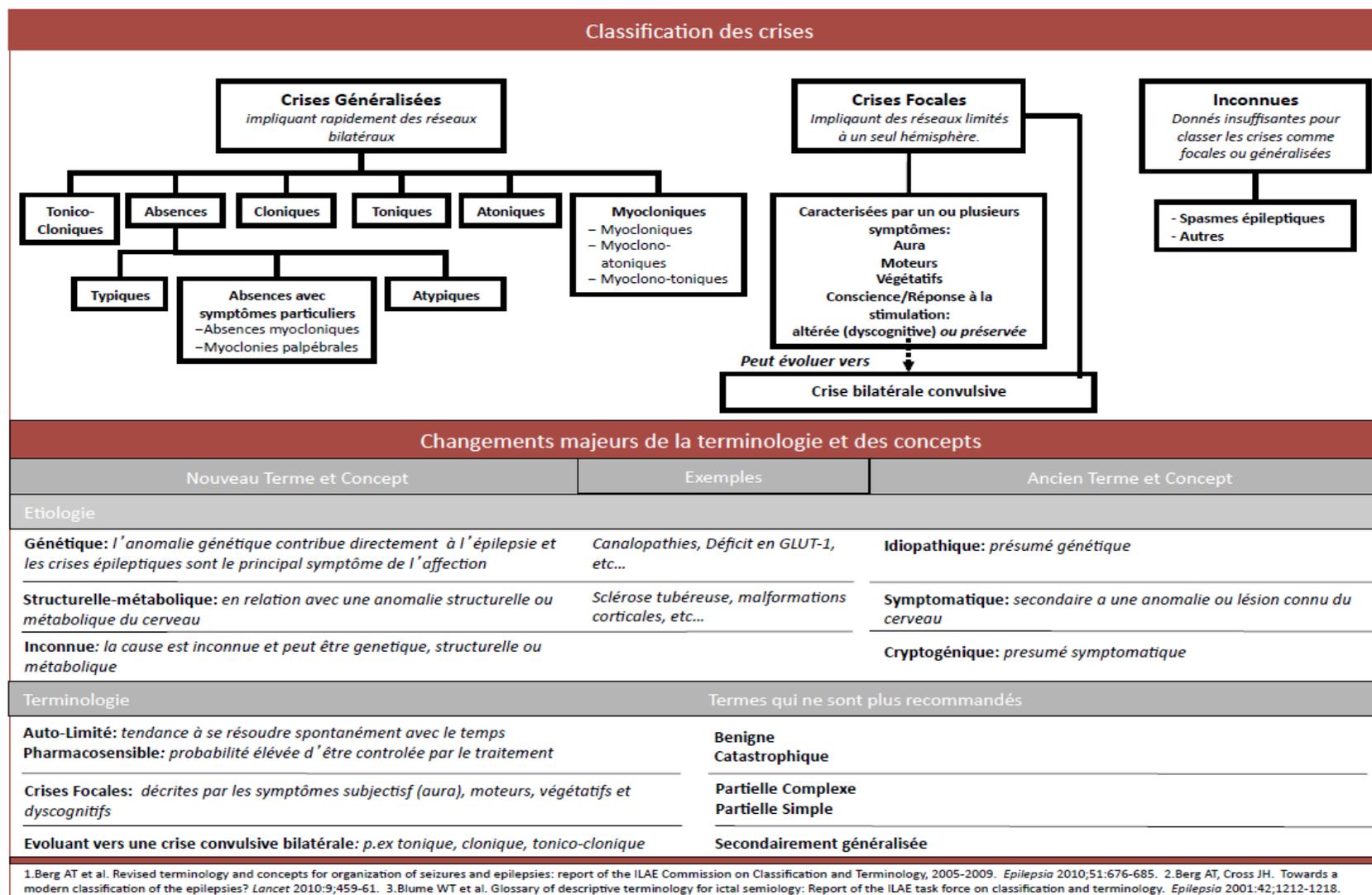


Annexe 4

Source : Université de Brest. Disponible en ligne :

<http://www.univ-brest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Snc/Grandes_Voies/Systeme_pyramidal.htm>

Proposition de la LICe pour une Révision de la Terminologie et de l'Organisation des Crises et des Epilepsies 2010

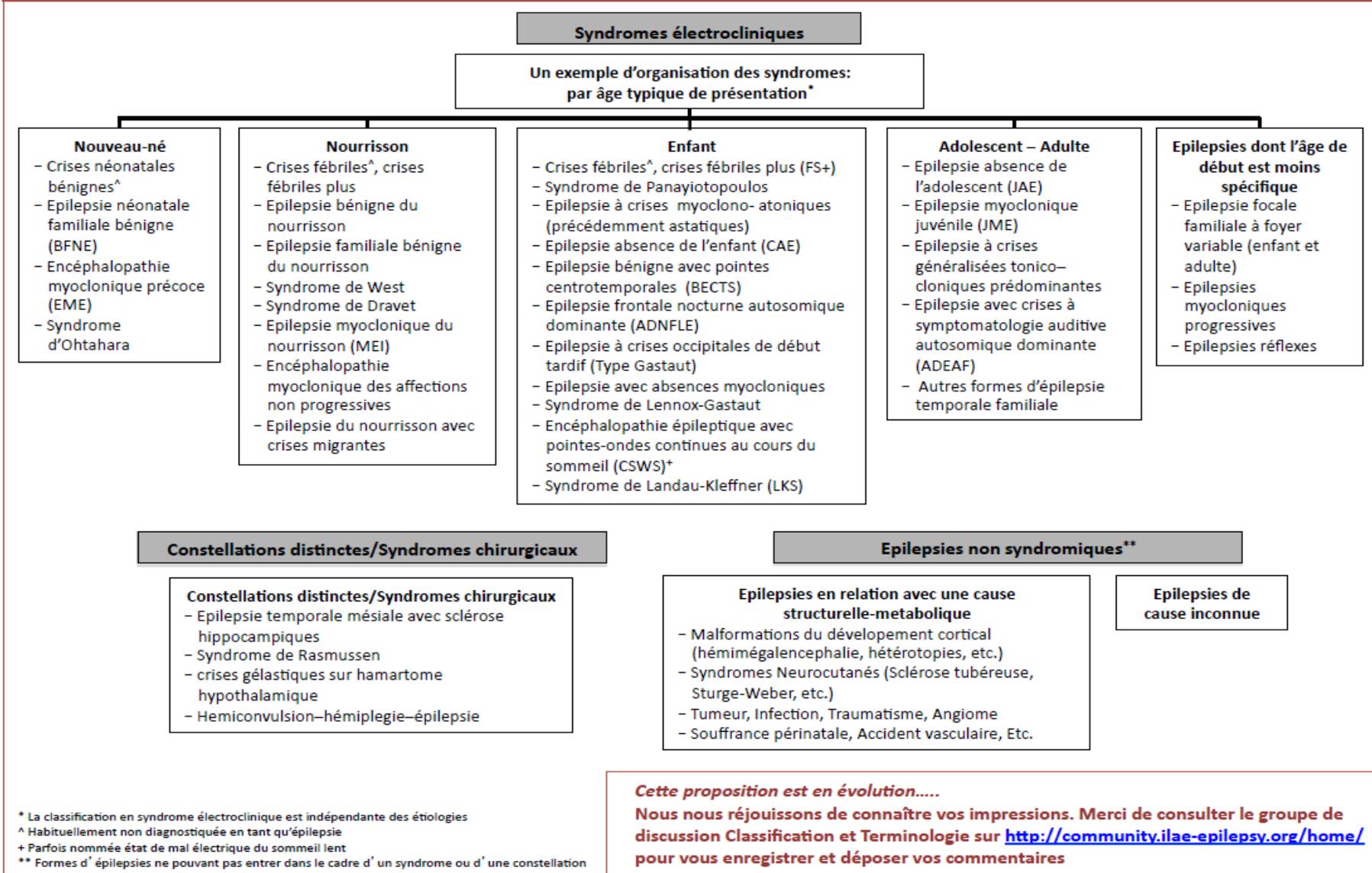


Annexe 4: proposition de classification par l'ILAE 2012. Disponible en ligne :

<http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/documents/FrenchTranslation-Handout2012.pdf>

Proposition de la LICe pour une Révision de la Terminologie et de l'Organisation des Crises et des Epilepsies 2010

Syndromes Electrocliniques et Autres Epilepsies Groupées par Spécificité de Diagnostic



Bibliographie

1. ASHRAFIAN, Hutan. Familial epilepsy in the pharaohs of ancient Egypt's eighteenth dynasty. *Epilepsy & Behaviour*, vol. n° 25 p. 23-31. Disponible en ligne : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505012004441>
2. ASSOCIATION FRANCAISE DES ENSEIGNANTS DE CHIMIE THERAPEUTIQUE. *Médicaments actifs sur le système nerveux central*. Cachan : Ed. Médicales Internationales, Lavoisier, 2011. XL-903 p. Chapitre 1, les antiépileptiques pp5-91. ISBN : 978-2-7430-1373-8
3. AVOLI, Massimo ; D'ANTUONO, Margherita ; LOUVEL, Jacques et al. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Progress in neurobiology*, 2002, vol. 68, p. 167-207. Disponible en ligne : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008202000771>
4. BABB, Thomas L. ; YING, Zhong ; NOBUHIRO, Mikani et al. Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2000, vol. 41, Supp 6. p.76-81. Disponible en ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01561.x/pdf>
5. BEAUMANOIR, Anne. Les institutions pour épileptiques : aperçu historique de la fin du XVIII^e siècle à nos jours. *Epilepsies*, 2008, vol.20, n°1, p.45-50. Disponible en ligne : <http://www.jle.com/en/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/3A/76/article.phtml>
6. BEAUMANOIR, Anne ; ROGER, Joseph. *Une histoire de l'épileptologie francophone*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2007. XIV- 153 p. ISBN : 978-8-7420-0624-3
7. BEAUMANOIR, Anne. Les institutions pour épileptiques : aperçu historique de la fin du XVIII^e siècle à nos jours. *Epilepsies*, 2008, vol. 20, n°1, p. 45-50. Disponible en ligne : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/3A/76/article.phtml>
8. BEAUSSART- DEFAYE, Jacqueline ; BEAUSSART, Marc. *Soigner les épilepsies. Comprendre les malades. Accompagner les malades*. Issy-les-Moulineaux : Ed. Elsevier Masson, 2009. X-159 p. ISBN : 978-2-294-70326-3
9. bium- BROCA, Paul. - Sur la trépanation du crâne et les amulettes craniennes à l'époque néolithique. *Revue d'anthropologie*, 1877, tome 6, pp. 1 à 42. Bibliothèque numérique medic@. Disponible sur internet : <http://www.bium.univ-paris5.fr/histmed/medica/cote?90190x1877x01>
10. bium- BROCA, Paul- Pierre ; Travaux scientifiques : troisième partie, anatomie, physiologie et tératologie. Recherches sur le cerveau et les fonctions cérébrales. p.75-88. Bibliothèque numérique Gallic@. Disponible en ligne : <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/?cote=110133x002x20&do=chapitre>

11. BOYER, Frédéric (dir.). *La Bible : nouvelle traduction*. Paris : Bayard, 2001. 3186 p. Matthieu, 17 : 14-21 (p.2250), Marc, 9 : 14-29 (p.2294) et Luc, 9 : 37- 43. (p. 2338). ISBN : 2- 89420- 464-7
12. BUDRYS, Valmanta. Neurology in Holy Scripture. *European Journal of Neurology*, 2007 vol. 14, no.7, p. e1-e6. Disponible sur internet :
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2007.01766.x/full>>
13. BURTON, Justin M. ; PEEBLES, Gregory A. ; BINDER Devin K. et al. Transcortical cooling inhibits hippocampal-kindled seizures in the rat. *Epilepsia*, 2005, vol.46, n°12, p. 1881-1887. Disponible en ligne :
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2005.00299.x/full>>
14. CAMPISTRON, Gérard. *Cours et travaux dirigés d'anatomie et physiologie de 2ème année de faculté de pharmacie. L'organisation du système nerveux*. Faculté des sciences pharmaceutiques, Toulouse III. Cours de 2004-2005
15. CAUCHI, Brigitte. *Les formes culturelles de l'épilepsie du monde Grec antique au XIX^{ème} siècle*. 71 p. Thèse de doctorat : médecine. Université Toulouse III, 1984.
16. CELSE, Aurelius Cornelius ; LITTRE, Emile (trad.) *Traité de médecine de Celse*. Paris : Masson, 1876. Bibliothèque numérique Medic@, Université Paris- Descartes Livre III, Chapitre XXIII, du mal comitial. Disponible sur internet :
<<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/index.las?cote=44664&p=207&do=page>>
17. bium- CHARCOT, Jean-Martin. *Publications diverses: Section IV, chapitre 11Q- hystérie, hystéro- épilepsie, épilepsie. Attaques apoplectiformes et épileptiformes etc...* p128-148.
Bibliothèque numérique Gallic@ . Disponible en ligne :
<<http://www2.biusante.parisdescartes.fr/livanc/?cote=110133x012x12&do=chapitre>>
18. CLARAC, François (dir.) ; TERNEAUX Jean- Pierre (dir.). *Encyclopédie historique des neurosciences : du neurone à l'émergence de la pensée*. Bruxelles : De Boeck, 2008. XXIV-1009 p. ISBN : 978-2- 8041-5898-9
19. CLAVEL, Sébastien. *Facteurs liés à l'observance de patients épileptiques selon deux interventions, hospitalières et communautaires, en République démocratique populaire Lao*. 126 f. Thèse d'exercice, Pharmacie, Université Toulouse- III, 2010.
20. DAMOISEAUX, Jessica S. ; GREICIUS, Michael D. Greater than the sum of its parts : a review of studies combining structured connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structural Functions*, 2009, vol. 213, p. 525-533. Disponible en ligne :
<<http://www.springerlink.com/content/r83683577464k258/fulltext.html>>
21. DE GUZMAN, P. ; D'ANTUONO, M. ; AVOLI, M. Initiation of electrographic seizures by neuronal networks in entorhinal and perirhinal cortices *in vivo*. *Neuroscience*, 2004, vol.123 p.875-886. Disponible en ligne :
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452203008728#>>

22. DE LUCA, Lucien. Sémiologies religieuses des épilepsies à la Renaissance. *Epilepsies*, 2008, vol. 20 p. 40-44. Disponible en ligne : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/44/69/article.phtml>
23. DEMONET, Marie- Luce. L'épilepsie chez Francisco Sanchez, médecin sceptique. *Epilepsies*, 2008, vol.20, numéro spécial, p. 39-42. Disponible en ligne : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/44/68/article.phtml>
24. EPILEPSIE-FRANCE. Politique de la CNAMTS en matière de génériques le 20 Septembre 2009. [en ligne]. Site internet, [réf. du 1^{er} Oct. 2012]. Disponible en ligne : <http://www.epilepsie-france.com/index.php/actualites/>
25. FISCHER, Robert S. Therapeutic devices for epilepsy. *Annals of Neurology*, vol 71, n°2. p. 157-168. Disponible en ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22621/full>
26. GARNIER, Marcel ; DELAMARE, Valéry et al. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. Paris : Maloine, 2012. XXXIV- 1054 p. ISBN : 978-2- 224-03257-9
27. GOLDENSOHN, Eli S. ; PORTER, Roger J. ; SWARTZKROIN, Philip A. The American Epilepsy Society : an historic perspective on 50 years of advances in research. *Epilepsia*, 1997, vol.38, n°1, p. 124- 150. Disponible en ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01088.x/pdf>
28. GRMEK, Mirkos (dir.). *Histoire de la pensée médicale en occident Volume 1 : Antiquité et Moyen- Âge*. Paris : Ed. Du Seuil, 1995. 312 p. ISBN : 2-02-022138-1
29. GROENEN, Marc. *Introduction à la préhistoire*. Paris : Seuil, 1994. Chapitre VII,3 : pratiques funéraires et religieuses de la fin du paléolithique et du mésolithique. p.402-408.
ISBN : 978- 2- 02- 021567-1
30. GUEIFFIER, A. ; ENGUEHARD C. Anti-épileptiques. In : VAUBOURDOLLE, Michel (dir.) *Médicaments*. Rueil- Malmaison : Wolters- Kluwer, 2007, 3^{ème} édition. p.413-460
ISBN : 978- 2- 915585- 41- 4
31. HELMERS, Sandra L. ; PARADIS, Pierre- Emmanuel ; MANJUNATH, Ranjeni et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the U.S. *Epilepsy & Behavior*, 2010, vol.18 p.437-444. Disponible en ligne : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505010003847>
32. HIPPOCRATE ; LITTRE Emile (trad.) GOUREVITCH, Danielle (Dir.) *De l'art médical*. Paris : Librairie Générale Française, 1994. Chapitre II,2 de la maladie sacrée pp 124-142.
ISBN : 2-253-90704-9
33. HUNT, Alan. The great masturbation panic and the discourses of moral regulation in nineteenth -and early twentieth – century Britain. *Journal of the history of sexuality*, 1998 vol.8, n°4, p.577- 582. Disponible en ligne : <http://www.jstor.org/stable/3840411?seq=1>

34. ILAE ;IBE ;WHO. *Epilepsy in the WHO region Europe : fostering epilepsy care in Europe*. Rapport de Novembre 2011, Campagne out of the shadows. ISBN : 978-90-810076-3-4. Disponible en ligne : <<http://www.ibe-epilepsy.org/downloads/European%20report.pdf>>
35. ILAE. The history and Stigma of Epilepsy. *Epilepsia*, 2003, vol.44, suppl. No 6 p.12-14
Disponible en ligne : <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1528-1157.44.s.6.2.x/full>>
36. INRAP, Une opération chirurgicale il y a 7000 ans : la plus ancienne amputation découverte en France. Communiqué de presse du 15 janvier 2012. Disponible sur internet : <http://www.inrap.fr/userdata/c_bloc_file/6/6662/6662_fichier_CP-Ampute-neolithique.pdf>
37. JACOBY, Ann ; GORRY, Joanne ; BAKER, Gus A. Employers' attitudes to employment of people with Epilepsy : still the same old story ?. *Epilepsia*, 2005, vol. 46, n°12 p. 1978- 1987. Disponible en ligne
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2005.00345.x/full>>
38. JALLON, Pierre. Contribution de la médecine Helvétique du XVIII^e et XIX^e siècles à l'épileptologie clinique : les œuvres de Tissot et de Herpin. *Epilepsies*, 2008, vol. 20, n°2, p. 101- 106. Disponible en ligne : <<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/3D/45/article.phtml>>
39. JALLON Pierre (dir.) et al. *Epilepsies*. Rueil- Malmaison : Dueil, 2007. XXIV- 430 p. ISBN : 978-2-7040-1227-5.
40. KEARNEY, Jennifer A. Advances in epilepsy genetics and genomics. *Epilepsy currents*, 2012, vol.12, n°4, p.143-146. Disponible en ligne :
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423212/>>
41. KERSON, Jennie F. ; KERSON, Toba Schwaber. ; KERSON, Lawrence A. The depiction of seizures in films. *Epilepsia*, 1999, vol. 40, no. 8 p.1163-1167. Disponible en ligne : <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00836.x/pdf>>
42. KINNIER WILSON James V. ; REYNOLDS, Edward H. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a babylonian treatise on epilepsy. *Medical History*, 1990, vol. 34 p.185-198. Disponible sur internet :
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1036070/>>
43. LASCARTOS, John ; VASSILIOS ZIS, Panagiotis. The epilepsy of the Emperor Theodore II Lascaris (1254-1258). *Journal of epilepsy*, 1998, vol. 11 p. 296-300. Disponible en ligne :
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896697498000322>>
44. LAZORTHES Guy. *Les hallucinés célèbres*. Paris : Masson, 2001. IX-133 p. Chapitre 5, les hallucinés épileptiques. ISBN : 2 -294-00459-0

45. LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE. *Proposition de la LICeE pour une révision de la terminologie et de l'organisation des crises et des épilepsies*, 2010. [en ligne]. Commission sur la classification et la terminologie [réf du 1^{er} Oct 2012]. Disponible en ligne : <<http://community.ilae-epilepsy.org/classification/REPORTS/>>
46. LIGUE INTERNATIONALE CONTRE L'EPILEPSIE. *Révision terminologique et conceptuelle de l'organisation des crises épileptiques et des épilepsies. Rapport de la Commission sur la classification et la terminologie. 2005- 2009* [en ligne]. Commission sur la classification et la terminologie [réf du 1^{er} Oct. 2012]. Disponible en ligne : <<http://community.ilae-epilepsy.org/classification/REPORTS/>>
47. MAGIORKINIS, Emmanouil ; SIDIROPOULOU, Kalliopi ; DIAMANTIS, Aristidis. Hallmarks in the history of epilepsy. *Epilepsy & Behaviour*, 2010, vol. 17, no.1 p 103-308. Disponible sur internet : <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505009006052>>
48. MATSUURA, Masato ; INOUE, Yushi. *Neuropsychiatric issues in epilepsy*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2010. XII- 234 p. ISBN : 978- 2- 7420- 0780- 6
49. MECARELLI, Oriano ; CAPOVILLA, Giuseppe ; ROMEO, Antonio *et al.* Past and present public knowledge and attitudes toward epilepsy in Italy. *Epilepsy & Behaviour*, 2010, vol. 18, n°1-2, p. 110- 115. Disponible en ligne : <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505010002672>>
50. MUSEE ALLEMAND DE L'EPILEPSIE. Site internet [réf. du 1^{er} Oct. 2012]. Disponible en ligne : <<http://www.epilepsiemuseum.de/francais/index.html>>
51. NOEBELS, Jeffrey L. ; AVOLI, Massimo ; ROGAWSKI, Michael A. *et al.* *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. [en ligne] Bethesda : National Center for Biotechnology Information, 2012. 4^{ème} édition. [réf. Du 1er Oct. 2012]. ISBN : 978-0199856545. Disponible en ligne : <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50785/>>
52. PARENT, André. *Histoire du Cerveau : de l'Antiquité aux neurosciences*. Québec : Les presses de l'université de Laval, 2009. XII-308 p. ISBN 978-2-7637-8636-0
53. PETERSEN, Birgit ; WALKER, Margaret L. ; RUNGE, Uwe *et al.* Quality of life in patients with idiopathic, generalized epilepsy. *Journal of Epilepsy*, 1998, vol. 11, p.306- 313. Disponible en ligne : <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896697498000358>>
54. PONTEN, S.C. ; DOUW, L. BARTOLOMEI, F. *et al.* Indications for network regularization during absence seizures : weighted and unweighted theoretical graph analyses. *Experimental Neurology*, 2009, vol. 217 p.197-204. Disponible en ligne : <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488609000521>>
55. PURVES, Dale (dir.) ; COQUERY Jean- Marie (trad) *et al.* *Neurosciences*. Bruxelles : De Boeck, 2008. XXII- 917 p. 4^{ème} édition. ISBN : 978- 2- 8041-6326- 6

56. QUETEL, Claude. *Histoire de la folie de l'Antiquité à nos jours*. Paris : Tallandier, 2009. 619 p. ISBN : 978-2-84734-603-9
57. RENAUT, Luc. Les tatouages d'Ötzi et la petite chirurgie traditionnelle. *L'anthropologie*, 2004, vol.108,n°1, p. 69-105. Disponible sur internet : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003552103000840>>
58. REYNOLDS, Edward H. Jackson, Todd and the concept of « discharge » in Epilepsy. *Epilepsia*, 2007, vol. 48, no. 11 p. 2016-2022. Disponible sur internet : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01162.x/full>>
59. REYNOLDS, Edward H. Milestones in epilepsy. *Epilepsia*, 2009, vol.50, no.3 p. 338-342. Disponible en ligne : <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02050.x/full>>
60. REYNOLDS, Edward H. ; KINNIER WILSON James V. Psychoses of epilepsy in Babylon : The oldest account of the disorder. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, no 9 p 1488-1490. Disponible en ligne : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01614.x/full>>
61. RIGGS, Allison J. ; RIGGS, Jack E. Epilepsy's Role in the historical differentiation of religion, magic and science. *Epilepsia*, 2005, vol. 46, no 3 p. 452-453. Disponible sur internet : < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111>>
62. RYDSTRÖM, Jens. « Sodomitical sins are threefold » : typologies of bestiality, masturbation, and homosexuality in Sweden, 1880-1950. *Journal of the history of sexuality*, 2000, vol.9, n°3, p.250. Disponible en ligne : <http://www.jstor.org/stable/pdfplus/3704567.pdf?acceptTC=true>>
63. SHAMIN, Sadat ; HASLER, Gregor ; LIEW, Clarissa et al. Temporal lobe epilepsy, depression and hippocampal volume. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, n°5. p.1067-1071. Disponible en ligne : <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01883.x/full>>
64. SISODIYA, Sanjay A. ; MARINI, Carla. Genetics of antiepileptic drug resistance. *Current opinion in Neurology*, 2009, vol. 22, p. 150-156. Disponible en ligne : http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.6.0b/ovidweb.cgi?&S=HMFEPFIAPKDDJJKNCPKNAIBHHBAA00&Link+Set=S.sh.18.19.23.27%7c7%7csl_10>
65. Tolosana- BAYLE , François ; GRANGERON , Henri. *Relation de l'état de quelques personnes prétendues possédées. Faite d'autorité du Parlement de Toulouse*. Toulouse : 1682. 118 p. Disponible en ligne : <http://documents.univ-toulouse.fr/150NDG/PPN075576759.pdf> >
66. TOUATI, François-Olivier. *Maladies et société au Moyen Âge : la lèpre, les lépreux et les léproseries dans la province ecclésiastique de Sens jusqu'au milieu du XIVème siècle*. Bruxelles : De Boeck université, 1998. p. ISBN : 2-8041-1761-8. p.112-113 et p. 237

67. TRILLAT, Etienne. *Histoire de l'hystérie*. Paris : Ed. Seghers, coll. Médecine et Histoire. 282 p. ISBN : 2-221-04428-2
68. VIDAL SA. CAULIN, Charles (dir.). *Vidal Recos : recommandations en pratiques, 2012 - 165 stratégies thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2011, 4ème édition. Chapitres Epilepsie de l'enfant et Epilepsie de l'adulte. ISBN : 978-2-85091-200-9
69. VIGARELLO, Georges. *Histoire des pratiques de santé : le sain et le malsain depuis le Moyen- Age*. Paris : Seuil, 1999. 390 p., p.18-20 et p.149-153. ISBN : 978-2- 02-037123- 0
70. VION-DURY, Jean ; BLANQUET France. *Pratique de l'EEG*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2008. XIV-282 p. ISBN : 978-2-294-08622-9
71. VITAL-DURAND, Denis ; LE JEUNNE, Claire (dir.). *Guide pratique des médicaments 2011 - Le Dorosz 30ème édition*. Ed. Maloine, 2010. Chapitre Neurologie- les anticonvulsivants p. 1122. ISBN:978-2-224-03234-0
72. VONS, Jacqueline. Signes et diagnostics d'épilepsie dans les *consilia* médicaux du XVI^e siècle. *Epilepsies*, 2008, vol.20, numéro spécial. p. 20-26. Disponible en ligne : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/44/66/article.phtml>
73. WEBER, Michel. Epilepsie : la maladie aux mille noms. *Epilepsies*, 2005, vol. 17, no. 3, p. 172- 175. Disponible sur internet : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/14/03/article.phtml>
74. WEBER, Michel. Traitement médical des épilepsies : De l'Antiquité aux bromures. *Epilepsies*, 2006 , vol. 18, no. 2. p. 109- 113. Disponible sur internet : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/1C/7A/article.phtml>
75. WEBER, Michel. Histoire de la chirurgie de l'épilepsie : des origines au MNI. *Epilepsies*, 2007, vol. 19, no. 2, p.91-95. Disponible sur internet : <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/30/22/article.phtml> >
76. WEBER, Michel. Vincent Van Gogh était-il épileptique ?. *Epilepsies*, 2005, vol.17, n°4, p. 258-262. Disponible en ligne : <http://www.jle.com/en/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/14/AA/article.phtml>
77. WIKIPEDIA. *Théorie des graphes* [en ligne]. Site internet [réf. du 1^{er} Oct. 2012] Disponible en ligne : http://fr.wikipedia.org/wiki/Th%C3%A9orie_des_graphes >
78. WIKIPEDIA. *Epilepsie* [en ligne]. Site internet [réf. Du 1^{er} Oct. 2012]. Disponible en ligne : <http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pilepsie>
79. WORLD ORGANIZATION OF HEALTH. *Adherence to long-term therapies*. Rapport de 2003, Section III Chapitre XI : epilepsy. Disponible en ligne : http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_section3.pdf

80. YORK III, Georges K. ; STEINBERG, David A. Hughlins Jackson's neurological ideas. *Brain*, vol. 134. p. 3106- 3113. Disponible en ligne : <http://brain.oxfordjournals.org/content/134/10/3106.full>
81. ZHANG, Zhiqiang ; LIAO, Wei ; CHEN, Huafu et al. Altered functional- structural coupling of large scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 2011, vol. 134 p. 2912-2928. Disponible en ligne : <http://brain.oxfordjournals.org/content/134/10/2912.full>

Iconographie

- Illustration 1 : illustration conventionnelle en buste romain d'Hippocrate de Cos.
Disponible en ligne :
<<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7c/Hippocrates.jpg/240px-Hippocrates.jpg>>
- Illustration 2 : La transfiguration du Christ, Raphaël. Musée du Vatican, Rome
Disponible en ligne :
<<http://www.epilepsiemuseum.de/francais/kunst/transfiguration.html> >
- Illustration 3 : esquisse de Léonard de Vinci représentant le cerveau selon Avicenne
Disponible en ligne :
<<http://philophil.com/philosophie/echange/analyses/genetique/clone.htm> >
- Illustration 4 : Base du cerveau par André Vésale. *De humanis corporis fabrica* (1543)
Disponible en ligne :
<<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e4/1543%2CAndreasVesalius%27Fabrica%2CBaseOfTheBrain.jpg> >
- Illustration 5 : Flux des esprits animaux, Traité de l'Homme par Descartes, 1664.
Gravure sur cuivre, Bibliothèque nationale de France, Paris. Disponible en ligne :
<[ww.univ-montp3.fr/pictura/GenerateurNotice.php?numnotice=A8816](http://www.univ-montp3.fr/pictura/GenerateurNotice.php?numnotice=A8816)>
- Illustration 6 : *The Remaining Medical Works of Thomas Willis*, Thomas Willis
Londres, 1679. Disponible en ligne :
< <http://www.nlm.nih.gov/exhibition/emotions/balance.html> >
- Illustration 7 : Samuel Auguste Tissot. Disponible en ligne :
<<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tissot.jpg> >
- Illustration 8 : John Hughlins Jackson. Disponible en ligne :
<<http://www.neurology.org/content/67/4/666/F5.large.jpg>>

- Illustration 9 : Carte phrénologique. En accord avec Gall et ses disciples. Source : Clarke et O'Malley fig.118. Disponible en ligne : http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/decouverte-du-cerveau-a-travers-les-ages_507/c3/221/p5/ >
- Illustration 10 : Les mécanismes du langage selon Charcot « *la cloche du langage* » Éditions Ballet, Lyon, 1884.
Disponible en ligne : <http://www.guichetdusavoir.org/viewtopic.php?t=26760> >
- Illustration 10 : Brodmann Areas. Source : spot.colorado.edu
Disponible en ligne : <http://www.brain-maps.com/brodmann-areas.html> >
- Illustration 12 : Exemple d'EEG normal. Disponible en ligne : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_bleu13.htm >
- Illustration 13 : EEG du syndrome de West. Disponible en ligne : <http://emedicine.medscape.com/article/1138154-overview> >

**Histoire générale de l'épilepsie, de ses traitements et des découvertes sur le système
nerveux central de la Préhistoire jusqu'à nos jours**

**Common History of Epilepsy, its treatments and discoveries on central nervous system
from Prehistory to nowadays**

Thèse/ Thesis 2013 TOU3 2098

Vincent GUY – 2013

Résumé

L'Epilepsie est une maladie neurologique très courante. Etudiée dès l'Antiquité, voire avant, elle a fait l'objet de nombreux textes aussi bien médicaux que législatifs. La succession des époques jusqu'à nos jours n'a pas modifié la donne et fait de l'épileptique un malade particulier. Bien que la maladie reste attachée à de glorieux noms (César, Napoléon, Flaubert, Saint- Paul etc...), ses soins ont été hasardeux et hypothétiques jusqu'à la mise en place d'une véritable compréhension de l'anatomie et de la physiologie du cerveau, organe aussi essentiel que polémique. Ce n'est que vers le début du XX^{ème} siècle que l'épilepsie devient rationnelle et curable. Elle conserve aujourd'hui bien des attraits : tout comme elle a été sujet de honte et exemple divin, elle est toujours un modèle pour l'étude de l'encéphale tout comme elle reste un fardeau médical et/ou social pour le malade.

Abstract

Epilepsy is an usual neurological disease. Studen since Antiquity, even before, many medical as legislatives texts have benne written on Epilepsy. Sequences of ages to nowadays do not alter spirits et make epileptic person a special patient. Even if illness is associated with glorious names (Ceasar, Napoléon, Flaubert, Saint- Paul etc...), its cures were perilous and hypothetical until arise of real understanding of physiology and anatomy of the brain, organ as vital as controversial. It is just since the beginning of the 20th century that Epilepsy became rationnal and curable. Epilepsy keeps nowadays some benefits : subject of shame and example, it stays an encephalic study model as well it's still a medical and/or a social weight for the patient.

Mots- clés : Epilepsie, Anti-épileptiques, histoire, rejet social, encéphale, neurotransmetteurs, cerveau

Keywords : Epilepsy, anti-epileptic drugs, history, social segregation, encephalon, neurotransmitters, brain