

Résumé

La classification internationale des épilepsies officiellement reconnue date de 20 ans. Cet article résume l'historique de la place attribuée aux épilepsies généralisées idiopathiques dans les schémas proposés. Il dresse également l'état actuel des réflexions de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie concernant le remodelage de certains concepts ayant désormais montré leurs limites, dont celui d'épilepsie généralisée idiopathique.

Epileptologie 2009; 26: 106 – 111

Mots clés : Classification, épilepsie, idiopathique, généralisée

Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der idiopathisch generalisierten Epilepsien in der internationalen Klassifikation

Die international verwendete Klassifikation der Epilepsiesyndrome, erarbeitet und modifiziert durch die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE), ist nun 20 Jahre alt. Der vorliegende Artikel nimmt dies zum Anlass, bezogen auf die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien die historische Entwicklung und die aktuellen Überlegungen zur Modifikation des Klassifikationsschemas, das in der klinischen Anwendung auch an Grenzen stösst, aufzuzeigen und zu beleuchten.

Schlüsselwörter: Klassifikation, idiopathisch generalisierte Epilepsien

Past, Present and Future of the Idiopathic Generalized Epilepsies in the International Classification

The International Classification of Epilepsies is 20 years old. The present article summarizes the historical evolution of the place attributed to the idiopathic generalized epilepsies in the various schemes proposed. It also mentions the current reflexions of the International League against Epilepsy regarding the modifications of certain concepts that have shown their limits, such as the idiopathic generalized epilepsies.

Key words: Classification, epilepsy, idiopathic, generalized

Dr. Christian M. Korff, Neuropédiatrie, Service des Spécialités Pédiatriques, Département de l'Enfant et de l'Adolescent, HUG, Genève

Introduction

Les critères actuels de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (LICe) pour le diagnostic des épilepsies généralisées idiopathiques (EGI) incluent des crises généralisées tant sur le plan clinique qu'électroencéphalographique, l'absence de lésion cérébrale, et un examen neurologique et développemental normal. Le pronostic de ces syndromes est considéré comme favorable. Les progrès récents dans l'identification et la classification de syndromes épileptiques spécifiques laissent à penser que le modèle de référence adopté par la LICe en 1989 n'est plus adapté. Après un rappel de l'évolution du concept d'épilepsie généralisée idiopathique dans les différentes classifications internationales, nous présentons les syndromes épileptiques généralisés idiopathiques identifiés comme tels en 1989, et évoquons les adaptations à apporter à la classification actuelle, telles que récemment proposées par les experts mandatés (**tableau 1**).

1969

En tant que secrétaire général de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (LICe), et suite à de nombreuses discussions et réflexions antérieures de groupes d'experts, le Professeur Henri Gastaut publie une tentative de classification internationale des épilepsies en 1969 [1]. Cette proposition distingue 3 catégories : les épilepsies généralisées, les épilepsies partielles, et les épilepsies non-classifiables. Parmi les premières nommées, une sous-catégorie regroupant les épilepsies généralisées dites primaires est identifiée, dont la plupart des caractéristiques se retrouvera dans le groupe des épilepsies généralisées idiopathiques de la classification suivante. Ces épilepsies se caractérisent par 1) des crises cliniquement généralisées dès le début, associées à des anomalies électroencéphalographiques bilatérales, synchrones et symétriques, 2) une activité EEG interictale de fond normale, à laquelle s'ajoutent des complexes de pointes-ondes généralisées d'apparition spontanée ou provoquée, 3) un début fréquent dans l'enfance ou l'adolescence, 4) l'absence d'anomalies neurologiques ou psychiatriques à l'examen clinique, 5) une réponse favorable aux anticonvulsivants classiques, et un pronostic habituellement favorable, 6) l'existence d'une prédisposition épileptique héréditaire, et 7) un mécanisme de transmission des décharges bisynchrone ou « cen-

Tableau 1 : Epilepsies généralisées idiopathiques dans les différents modèles de classification proposés

	1969	1989	2001	2006	2009
	Epilepsie-absence typique	Convulsions néonatales bénignes (familiales et non-familiales)	Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson	Epilepsie myoclonique du nourrisson	Epilepsies "génétiques" en remplacement de "idiopathiques"?
	Epilepsie myoclonique typique	Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson	Epilepsie avec crises myocloniques-astatiques	Epilepsie avec crises myocloniques-astatiques	Syndromes à déterminer
Syndromes épileptiques	Epilepsie tonico-clonique typique	Epilepsie-absence de l'enfant	Epilepsie-absence de l'enfant	Epilepsie-absence de l'enfant	
		Epilepsie-absence juvénile	Epilepsie avec absences myocloniques	Epilepsie avec absences myocloniques	
		Epilepsie myoclonique juvénile	EGI avec phénotypes variables	EGI avec phénotypes variables	
		Epilepsie avec crises grand-mal au réveil	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsie-absence juvénile Epilepsie myoclonique juvénile Epilepsie avec CGTC seulement 	<ul style="list-style-type: none"> Epilepsie-absence juvénile Epilepsie myoclonique juvénile 	
		Autres EGI non-définies	(incl. Epilepsie avec crises grandmal au réveil)		
		Epilepsies provoquées par des modes spécifiques d'activation	Epilepsie généralisée avec crises fébriles + (en développement)		

EGI: épilepsie généralisée idiopathique
CGTC: crises généralisées tonico-cloniques

trencéphalique » [1]. Cette proposition ne recueille qu'une approbation relative de la part des membres de la LICÉ, seul un tiers des personnes interrogées au préalable l'acceptant, en émettant, qui plus est, quelques réserves. Les controverses portent notamment sur la place à attribuer aux épilepsies *secondairement* généralisées. Malgré ces imperfections, cette proposition pose toutefois les jalons de la future classification des épilepsies adoptée en 1989, encore utilisée actuellement.

1989

La proposition de la Commission pour la Classification et la Terminologie de 1989 finalise et complète celle faite à l'Assemblée Générale de la LICÉ en 1985. Elle concerne les épilepsies et les syndromes épileptiques, et vise à compléter la classification internationale des *crises* épileptiques publiée en 1981. Cette classification reprend les grandes catégories mentionnées par Gastaut, et se base sur une double dichotomie qui oppose d'une part les épilepsies avec crises généralisées à celles avec crises focales, et d'autre part, les épilepsies dont l'origine est connue (épilepsies « symptomatiques » ou « secondaires ») à celles sans cause identifiée (épilepsies « idiopathiques » et « cryptogéniques »). En écho à la proposition précédente, les EGI sont entre autres définies par leur âge de début et leur étiologie génétique présumée. Les caractéristiques cliniques des crises sont détaillées et impliquent, pour toutes les crises, la participation des deux hémisphères d'emblée, les manifestations électroencéphalographiques ictales étant généralisées, bilatérales, synchrones et symétriques. L'EEG interictal peut montrer des pointes, des polypointes ou des pointes-ondes d'une fréquence supérieure à 3 Hz, favorisées par le sommeil lent, l'activité de fond étant normale. L'état neurologique du patient est normal, tout comme le sont les examens neuroradiologiques [2]. Ainsi définies dans le rapport de 1989, les EGI regroupent les syndromes suivants : les convulsions néonatales bénignes, familiales ou non ; l'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson ; l'épilepsie-absence de l'enfant ; l'épilepsie-absence juvénile ; l'épilepsie myoclonique juvénile ; et l'épilepsie avec crises grand-mal au réveil. Cette classification étant aujourd'hui encore reconnue officiellement, nous détaillons certaines des caractéristiques principales de ces différents syndromes.

Convulsions néonatales bénignes

Les convulsions néonatales bénignes (CNB) s'observent au cours de la première semaine de vie. Elles sont soit toniques, soit cloniques, et s'accompagnent fréquemment d'apnées. L'électroencéphalogramme ictal révèle des pointes généralisées ou prédominant dans

les régions centro-temporales, ou un ralentissement global. L'EEG interictal est normal, ou montre des ondes theta pointues et alternantes. Certains auteurs séparent la forme familiale de la forme non-familiale, notamment sur la base de la présence ou non d'une anamnèse familiale positive pour un même problème, de l'âge du début (2^e-3^e jour de vie pour la forme familiale, 5^e jour pour la forme non-familiale), et du pronostic, semblant plus favorable dans la forme non-familiale (moins de crises, notamment fébriles). La réelle utilité d'une telle division est controversée.

Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson

L'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson (EMBN) débute en général entre 4 mois et 3 ans. Les crises sont des myoclonies d'origine corticale, qui peuvent être spontanées ou provoquées par des stimuli externes, tactiles, auditifs ou visuels (myoclonies réflexes). Ces manifestations sont corrélées à des décharges de pointes ou de polypointes-ondes généralisées dont la fréquence est supérieure à 3 Hz. L'EEG interictal est normal. Dans la grande majorité des cas, le pronostic est favorable, tant sur le plan de l'épilepsie, facilement contrôlée par l'acide valproïque, que sur celui du développement. Un traitement médicamenteux n'est d'ailleurs pas toujours justifié. De rares patients présentent des crises récidivantes et des difficultés cognitives au cours de leur évolution.

Epilepsie-absence de l'enfant

L'épilepsie-absence de l'enfant (EAE) débute généralement à l'âge scolaire, vers 6-7 ans. Les absences typiques sont la plupart du temps le seul type de crises observé. Elles consistent en une suspension brusque, brève et sévère de l'état de conscience, fréquemment accompagnée d'automatismes, de myoclonies ou de révulsion oculaire, et sont facilement déclenchées par l'hyperventilation bien conduite. Elles sont classiquement corrélées à des décharges de pointes-ondes stéréotypées et généralisées à 3 Hz, de début et de fin abruptes. Le tracé EEG de fond est normal ou montre des décharges de pointes-ondes généralisées, des anomalies focales n'étant pas rares toutefois. Le pronostic de l'EAE est excellent, les crises disparaissant à l'adolescence dans la majorité des cas, après avoir bien répondu aux traitements conventionnels (éthosuximide, acide valproïque, lamotrigine), mais là encore les exceptions existent.

Epilepsie-absence juvénile

L'épilepsie-absence juvénile (EAJ) diffère de l'EAE par l'âge de début des crises, plus tardif (adolescence), par

la fréquence des crises, moins nombreuses, et par l'observation beaucoup plus fréquente de crises généralisées tonico-cloniques et de myoclonies. Des épisodes d'état de mal absence peuvent également être notés. L'EEG ictal montre souvent des anomalies similaires à celles des absences typiques de l'enfant, mais de fréquence légèrement plus rapide, supérieure à 3 Hz. Le pronostic est bon, mais un traitement de longue durée est souvent nécessaire.

Epilepsie myoclonique juvénile

L'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) débute à l'adolescence. Les myoclonies en sont l'expression ictale classique, mais elles peuvent être précédées de crises généralisées tonico-cloniques et/ou d'absences typiques. Les myoclonies sont surtout observées au réveil, et sont bilatérales, erratiques, arythmiques et répétées. Elles sont facilitées par la déprivation de sommeil. L'EEG ictal montre des décharges de polypointes généralisées à 0.5-2 Hz. L'EEG interictal peut montrer des polypointes-ondes à 3 Hz et des anomalies focales. Une photosensibilité est présente. A de rares exceptions près, le pronostic cognitif est bon. Le traitement doit se poursuivre à vie, dans la plupart des cas.

Epilepsie avec crises grand-mal au réveil

L'épilepsie avec crises grand-mal au réveil débute également dans la 2^e décennie. Elle se manifeste principalement par des crises généralisées tonico-cloniques apparaissant peu de temps après le réveil, particulièrement sensibles à la déprivation de sommeil. D'autres types de crises, comme des myoclonies ou des absences peuvent être observées. On retrouve les anomalies EEG décrites dans les autres EGI, y compris la photosensibilité, et le pronostic est similaire à celui de l'EMJ.

A nouveau, les auteurs eux-mêmes reconnaissent que cette classification est insatisfaisante à plus d'un titre. De façon générale, l'une des raisons avancées est qu'un patient peut présenter plusieurs diagnostics syndromiques au cours de son évolution, la relative rigidité du schéma proposé rendant l'adaptation au changement difficile. Plusieurs problèmes, concernant les EGI en particulier, seront également relevés par la suite. Premièrement, l'adjectif « généralisé » est souvent difficile à appliquer, particulièrement dans les épilepsies du nouveau-né et du nourrisson, chez lesquels des manifestations focales et généralisées cohabitent fréquemment, parfois au cours d'une seule et même crise [3]. De plus, dans ce groupe, les particularités anatomiques et physiologiques du cerveau à un stade précoce de développement, comme la méylinisation incomplète et l'immaturation des connexions interhémisphériques, rendent difficile la genèse d'une activité corticale d'emblée généralisée. Il a été démontré, par exemple, que les

crises tonico-cloniques généralisées *stricto sensu* sont probablement très rares dans ce groupe d'âge [4]. Deuxièmement, le caractère « bénin », tacitement appliqué à la plupart de ces syndromes et sous-entendu dans l'adjectif « idiopathique », ne se vérifie pas toujours au cours de l'évolution de la maladie. Le spectre des difficultés de certains de ces enfants est large, pouvant aller de troubles des apprentissages scolaires d'importance variable à un retard du développement plus global accompagnant une épilepsie difficile à traiter. De même, le terme « cryptogénique » est flou et peut être utilisé de différentes manières. Enfin, certains syndromes épileptiques non-inclus ou catégorisés différemment dans la proposition de 1989, seront de mieux en mieux individualisés au cours des années suivantes, et remplissent les critères de définition des EGI appliqués en 1989. Ceci est par exemple le cas de l'épilepsie avec crises myocloniques et astatiques dans sa forme idiopathique, ou syndrome de Doose, encore considéré comme cryptogénique en 1989. A l'inverse, les caractéristiques de certains syndromes reconnus comme EGI sont insuffisamment délimitées ou trop fréquemment rencontrées pour en faire des entités en tant que telles ; ceci est par exemple le cas de l'épilepsie avec crises grand-mal au réveil, des « autres EGI non-définies » ou de certaines épilepsies réflexes.

Une individualisation plus précise de ces syndromes ou de leurs sous-types et une utilisation plus adéquate de certains termes (ou leur remplacement) est donc nécessaire.

2001 – 2006

Ces considérations seront reprises entre 2001 et 2006 par le groupe de Classification de la LICÉ dirigé par le Prof. Jerome Engel [5]. Ce groupe souligne que différentes manières de classifier les épilepsies doivent être envisagées en fonction des buts recherchés, les épidémiologues, les généticiens, les enseignants et les chercheurs cliniques s'intéressant tous à différents aspects de l'épilepsie. Il propose dans ce sens un schéma basé sur 5 axes, qui incluent la sémiologie ictale, le type de crise, le diagnostic syndromique de l'épilepsie, l'étiologie sous-jacente, et le degré de handicap en découlant. Différentes listes de termes et un glossaire sont publiés en parallèle dans le but de faciliter et d'universaliser l'utilisation de cette proposition [6]. L'idée générale du concept implique une adaptation périodique de ces différentes listes en fonction des avancées diagnostiques et physiopathologiques. Le terme de « syndrome épileptique idiopathique » est défini comme « un syndrome, habituellement âge-dépendant, qui n'est qu'une épilepsie, sans lésion sous-jacente ni signes ou symptômes neurologiques, dont l'origine présumée est génétique » [5]. Le terme « généralisé », appliqué aux manifestations ictales, est considéré comme synonyme de « bilatéral », la sémiologie initiale indi-

quant une contribution « plus que minimale des deux hémisphères » [6]. Ces termes sont considérés comme utiles, et généralement employés de façon suffisamment adéquate pour être maintenus dans le vocabulaire épiléptologique, mais les tentatives de classier tous les syndromes épiléptiques dans un seul et même système basé sur une dichotomie restreinte, opposant les épilépsies idiopathiques aux épilépsies lésionnelles, sont abandonnées. Dans l'un des exemples de classification envisagée, en l'occurrence par groupes de syndromes épiléptiques, les EGI spécifiques suivantes sont retenues : l'épilépsie myoclonique bénigne du nourrisson et l'épilépsie-absence de l'enfant, déjà présentes dans le schéma précédent ; l'épilépsie avec crises myocloniques et astatiques et l'épilépsie avec absences myocloniques, nouvelles dans cette catégorie ; l'épilépsie généralisée avec crise fébriles plus, considérée comme syndrome en développement; et une entité nommée « EGI avec phénotypes variables » regroupant l'EAI, l'EMJ, et l'épilépsie avec crises grand-mal au réveil [5]. Ce dernier sous-groupe reste controversé, la signification clinique des différences observées entre les différentes EGI de l'adolescent étant incertaine.

Une nouvelle approche sera proposée en 2006 par le même groupe d'experts, qui se base cette fois sur l'âge de début des crises pour classier les différents syndromes épiléptiques identifiés. Selon cette proposition, les termes « idiopathique », « symptomatique », « focal » et « généralisé » ne devraient être utilisés que si une valeur historique ou clinique peut leur être attribuée. A l'exception de l'épilépsie généralisée avec crises grand-mal au réveil, abandonnée, de l'épilépsie avec absences myocloniques, restant à mieux étudier, et de l'épilépsie généralisée avec crises fébriles plus, placée dans une autre catégorie, les syndromes d'EGI retenus en 2001 et précités sont considérés comme bien caractérisés. Les EGI en tant que groupe sont considérées comme pouvant être intégrées dans un futur système de classification, au même titre que les encéphalopathies épiléptiques et les épilépsies réflexes, par exemple [7]. Aucun changement officiel n'est toutefois adopté, le groupe admettant qu'une telle adaptation ne devrait intervenir que si elle améliorerait de façon substantielle la classification existante de 1989, ce qui n'est pas considéré comme étant le cas.

2009

La LICe a récemment publié l'état actuel des réflexions sur le sujet, accompagné de nouvelles recommandations pour l'approche d'une nouvelle classification dans le futur [8]. Selon les membres de la Commission en charge, une nouvelle classification stricto sensu ne pourra être proposée que lorsque la compréhension de la neurobiologie des épilépsies aura suffisamment progressé, le premier pas dans cette direction étant la description précise de patients individuels ou de groupe de

patients, aidée de méthodes statistiques solides permettant l'identification de syndromes épiléptiques bien définis. Selon ce rapport, la manière de classier les épilépsies devrait être assez flexible pour refléter les connaissances physiopathologiques, les caractéristiques cliniques, et les implications pronostiques liées à un diagnostic spécifique.

La Commission propose que les épilépsies soient décrites primairement par leur étiologie, puis par le type de crises observées, généralisées, focales, ou les deux. Concrètement, le terme « idiopathique » serait remplacé par « génétique », ce concept impliquant que les crises dans les épilépsies génétiques sont « le symptôme principal et la conséquence directe d'un déficit génétique sous-jacent connu ou présumé ». Dans ce sens, les épilépsies génétiques incluraient aussi bien l'épilépsie-absence de l'enfant que le syndrome de Dravet. Cette nouvelle approche permettrait d'éviter un lien trop direct et parfois erroné entre cause et pronostic.

La notion de point de départ et de propagation sur un réseau épiléptique bilatéral est introduite en guise d'explication au phénomène de généralisation, permettant de mieux envisager les aspects d'asymétrie et de focalité fréquemment retrouvés dans les crises généralisées.

Dans l'attente d'un nouvel avancement de ces travaux de réflexion, il est proposé que le terme de « syndrome d'épilépsie généralisée idiopathique » soit maintenu.

Conclusion

La classification internationale des épilépsies officiellement reconnue date de 20 ans. Certains des concepts utilisés pour cette proposition se basent sur un état des connaissances physiopathologiques des épilépsies antérieur à l'avènement des techniques d'imagerie et de génétique les plus récentes, et paraissent de ce fait, obsolètes. Ces évolutions ont amené la LICe à formuler de nouvelles propositions d'approche pour remodeler la classification, dans le but ultime d'améliorer la prise en charge des patients épiléptiques.

References

1. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969; 10(Suppl): 14-21
2. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
3. Korff CM, Nordli DR, Jr. The clinical-electrographic expression of infantile seizures. *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl 1): S116-131
4. Korff C, Nordli DR, Jr. Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist? *Neurology* 2005; 65: 1750-1753
5. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803

6. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-1218
7. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-1568
8. Berg A, Berkovic S, Buchhalter J et al. Report of the Commission on Classification and Terminology: Update and Recommendations. 2009 available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/CandTSummaryReport-FINAL.pdf>

Adresse de correspondance :

Dr Christian Korff

Neuropédiatrie

Service des Spécialités Pédiatriques

Département de l'Enfant et de l'Adolescent HUG

4 Rue Willy-Donzé

CH 1211 Genève 14

Tél. 0041 22 382 4572

Fax 0041 22 382 5489

christian.korff@hcuge.ch