

Proposition d'un score électro-clinique: une aide au diagnostic?



Pr Marc VERNY Hôpital Salpêtrière, Paris
et Sophie Dupont, Sandrine Harston, Leslie Cartz-Piver,
Stéphane Schück, Jennifer Martin, François Puisieux, Cosmin
Alecu, Hervé Vespignani, Cécile Marchal and Philippe Derambure

Conflits d'intérêts

Missions « d'expertises » et actions de communication ponctuelle pour les laboratoires :

GSK

UCB

Eisai

Novartis

Janssen

Lundbeck

Particularités des crises d'épilepsie du sujet âgé

Epilepsie aussi fréquente que chez le sujet jeune
(incidence $> 100/100000$, prévalence $> 10/1000$
hab)

Sous-diagnostiquée

Crises partielles simples, 1/3 cas généralisation
secondaire, volontiers nocturnes

Problèmes d'anamnèse (isolement, troubles
cognitifs, banalisation...)

Fréquence des crises symptomatiques aiguës
(CSA)

Hauser, 1992; Faught, 2005

Crises du sujet âgé

Travail rétrospectif

341 premières crises chez le SA (âge moy: 72 ans)

- Vasculaires: 33 %
- Cryptogénique: 32 %
- Démences corticales: 7 %
- post op: 7%
- Toxiques, métab: 12 %
- Divers: 3%

Granger et al, 2002

Diagnostiquer une crise ou une épilepsie



Savoir l'évoquer

Savoir l'infirmier

Savoir l'évoquer

Savoir le confirmer

Médecins confrontés en 1^{er} :
svt non neurologues
urgentistes et gériatres

Proposition d'un algorithme
d'aide au diagnostic

Construction de l'algorithme:

➤ Réunion d'experts:

- Spéc différentes: épileptologues et gériatres
- Origine géographique différente (binôme)

➤ Revue exhaustive littérature

➤ Établissement :

- Points d'appel clinique (porte d'entrée)
- Critères diagnostiques
- Niveau de certitude du diagnostic

Test de l'algorithme:

➤ 1^{er} temps: Étude rétrospective

Score diagnostique

Situations cliniques = porte d'entrée :

- Tble de la conscience
- Mvmts aNx paroxystiques diurnes ou nocturnes, dont myoclonies diffuses
- Tble du comportement paroxystique isolé
- Déficit neurologique focal
- Chute
- Rupture de contact avec automatismes
- Etat confusionnel avec début et fin identifiables
- Clonies dans un territoire focal
- Trouble du comportement paroxystique associé à un signe neurologique focal

Score électro-radio-clinique

	Critères de Certitude	Critères Majeurs	Critères Mineurs
Signes cliniques	- CGTC avec témoin	<ul style="list-style-type: none"> - Rupture de contact avec automatismes* - Etat confusionnel de durée limitée avec début et fin brusques et identifiables, - Clonies* dans un territoire focal - Trouble du comportement paroxystique associé à un signe neurologique focal 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de la conscience* - Mouvements anormaux paroxystiques* diurnes ou nocturnes, dont myoclonies diffuses* - Trouble du comportement* - Déficit neurologique focal
Signes post-critiques (faisant suite à l'un des signes cliniques mineurs et/ou majeurs, et Spontanément résolutifs)		<ul style="list-style-type: none"> - Confusion prolongée - Déficit neurologique focal prolongé ou aggravé - Morsure bord latéral de langue 	<ul style="list-style-type: none"> - Asthénie inhabituelle - Courbatures diffuses

	Critères de Certitude	Critères Majeurs	Critères Mineurs
Terrain - Antécédents - Anamnèse		<ul style="list-style-type: none"> - ATCD d'AVC dans un territoire cortical confirmé par l'imagerie - Démence <i>de type Alzheimer</i> - ATCD de lésion cérébrale corticale focale - Répétition d'épisodes identiques* stéréotypés 	<ul style="list-style-type: none"> -ATCD d'épilepsie -Ethylisme -Démence autre que démence d'Alzheimer
Facteurs déclenchants		<ul style="list-style-type: none"> -Sevrage aux benzodiazépines -Sevrage à l'alcool -Hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> -Iatrogénie *(notamment psychotropes) -Autres troubles métaboliques aigus
Signes électriques (EEG)	- Crise enregistrée	- Pointes et pointes ondes*	- Ondes lentes focalisées
Imagerie		- Lésion cérébrale focale corticale (séquellaire ou récente)	- Tout autre type de lésion cérébrale

Score électro-radio-clinique

Diagnostic certain d'épilepsie

Au moins un **critère de certitude**

OU

Un **critère majeur de signes cliniques** associé à un critère majeur EEG ou à 2 critère(s) majeur(s) appartenant aux autres catégories

Diagnostic probable d'épilepsie

Un **critère majeur de signes cliniques** associé à au moins 1 critères majeurs autres que cliniques (à l'exception de l'EEG)

OU

Un **critère mineur de signes cliniques** associé à au moins 2 critères majeurs autres que cliniques

OU

Au moins **2 critères majeurs autres que clinique** associé à 2 critères mineurs autres

Score électro-radio-clinique

Diagnostic possible d'épilepsie

Au moins **2 critères majeurs autres que cliniques**

OU

Un critère majeur associé à au moins 2 critères mineurs **clinique ou autre**

Diagnostic peu probable d'épilepsie

Un ou plusieurs **critères mineurs sans critères majeurs**

Validation du score diagnostique

Etude rétrospective non interventionnelle

5 centres participants (Paris, Bordeaux, Lille, Nancy, Limoges)

Réception de 80 questionnaires vierges par investigateur

Identification des patients éligibles (consultation ou hospit) au cours des derniers mois (épileptiques et témoins)

Q. papiers complétés à l'aide des dossiers médicaux

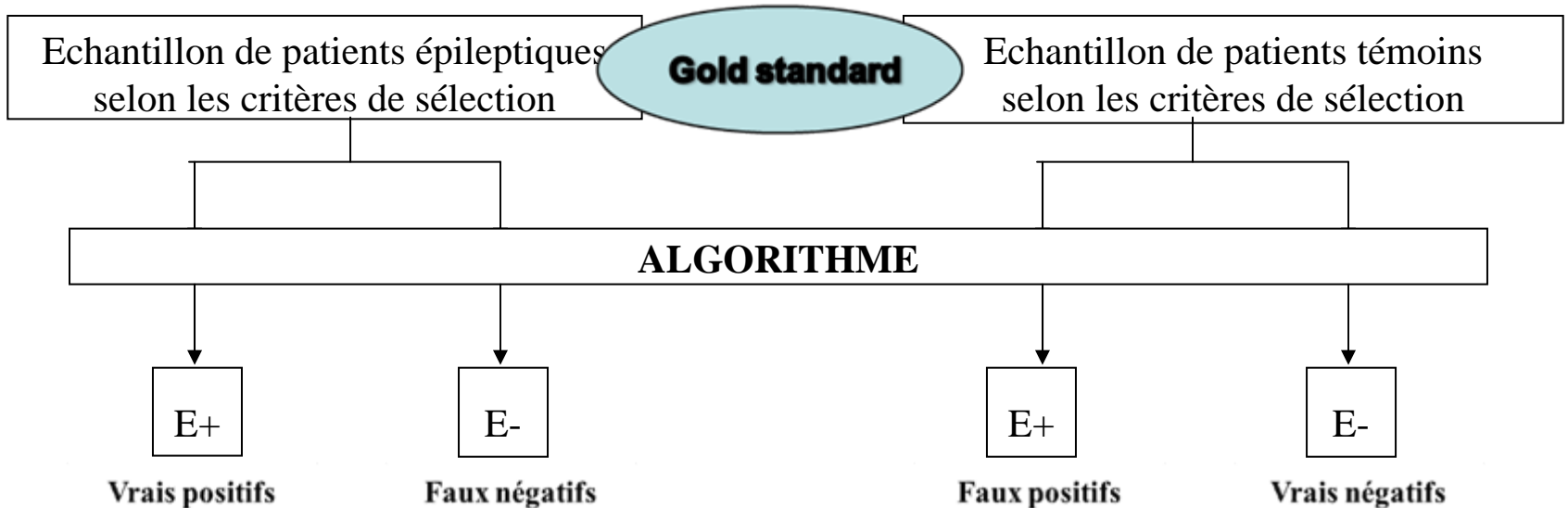
Transmission au centre logistique

Validation du score diagnostique

Critères de sélection

- Patients âgés de plus de 65 ans
- Vus au cours de des 2 dernières années pour :
 - Trouble de la conscience
 - Mouvements anormaux paroxystiques diurnes ou nocturnes
 - Trouble du comportement paroxystique
 - Déficit neurologique focal
 - Malaise non précisé
 - Chute
 - Syndrome confusionnel
 - Perte de connaissance
 - Agitation nocturne
 - Troubles d'allure psychiatrique
- Ayant un EEG et une imagerie
- **Epileptiques : E+** = diag d'épilepsie par l'investigateur
- **Témoins : E-** = diag « non épileptique » par l'investigateur

Validation du score diagnostique



Validation du score diagnostique

Dupont et al. Epilepsy research 2010

Calcul des indicateurs de **sensibilité**, **spécificité**, **VPP** et **VPN** en confrontant le gold standard (diagnostic de l'investigateur) aux résultats de l'algorithme

Diagnostics selon le gold standard :

Épileptiques

Témoins

Diagnostics selon l'algorithme :

Diagnostic certain d'épilepsie

Diagnostic probable d'épilepsie

Diagnostic possible d'épilepsie

Diagnostic peu probable d'épilepsie

4 niveaux de diagnostic transformés en 3 diagnostics selon la définition d'un patient épileptique (E+) :

Diagnostic 1 :

Diagnostic certain	Diagnostic probable	Diagnostic possible	Diagnostic peu probable
E+	E-		

Diagnostic 2 :

Diagnostic certain	Diagnostic probable	Diagnostic possible	Diagnostic peu probable
E+		E-	

Diagnostic 3 :

Diagnostic certain	Diagnostic probable	Diagnostic possible	Diagnostic peu probable
E+			E-

		Témoins (N=131)	Epileptiques (N=138)	Total (N=269)	p
Sexe	Homme	65 (49,6%)	64 (46,4%)	129 (48,0%)	0,59
	Femme	66 (50,4%)	74 (53,6%)	140 (52,0%)	
Age à la consultation, à l'hospitalisation	Moy (+/-ET)	79,7 (+/- 7,2)	78,8 (+/- 7,1)	79,3 (+/- 7,2)	0,37
	Médiane	80	79	79	
	Min-Max	65 - 98	65 - 93	65 - 98	

Diagnostic 1	Diagnostic 2	Diagnostic 3
Se= 55,8% [47,5%-64,1%]	Se= 86,2% [80,5%-92,0%]	Se= 98,6% [94,9%-99,8%]
Sp= 96,2% [92,9%-99,5%]	Sp= 67,2% [59,1%-75,2%]	Sp= 43,5% [35,0%-52,0%]
VPP= 93,9% [88,7%-99,1%]	VPP= 73,5% [66,7%-80,3%]	VPP= 64,8% [58,3%-71,2%]
VPN= 67,4% [60,7%-74,1%]	VPN= 82,2% [75,0%-89,5%]	VPN= 96,6% [88,3%-99,6%]

Sélection des critères les plus discriminants: Régressions logistiques univariées

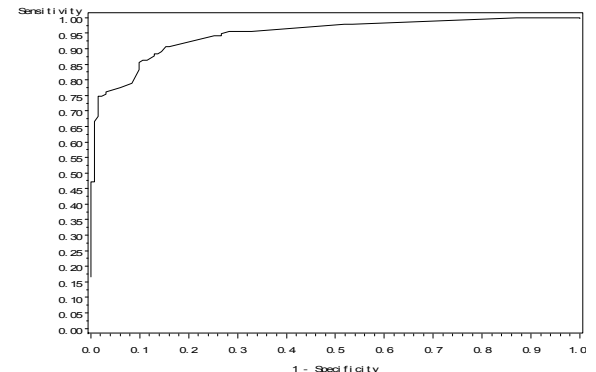
Critères de l'algorithme	OR [IC 95%]	Critères de l'algorithme	OR [IC 95%]
Crise généralisée tonico-clonique avec témoin	36,1 [4,8-269,1]	Trouble de la conscience	5,1 [2,6-10,2]
Crise enregistrée (EEG)	-	Mouvements anormaux paroxystiques diurnes ou nocturnes, dont myoclonies diffuses	2,0 [0,9-4,7]
Rupture de contact avec automatismes	-	Trouble du comportement paroxystique isolé	0,4 [0,2-1,1]
Etat confusionnel de durée limitée avec début et fin brusques et identifiables	3,4 [1,5-7,8]	Déficit neurologique focal	2,5 [1,4-4,3]
Clonies dans un territoire focal	28,8 [3,8-215,6]	Asthénie inhabituelle	1,0 [0,5-2,4]
Trouble du comportement paroxystique associé à un signe neurologique focal	3,3 [0,9-12,4]	Courbatures diffuses	-
Pointes et pointes ondes (EEG)	91,5 [12,4-673,6]	Antécédents d'épilepsie	3,6 [1,6-8,2]
Confusion prolongée	1,8 [1,1-3,1]	Ethylisme	1,3 [0,5-3,4]
Déficit neurologique focal prolongé ou aggravé	1,9 [1,1-3,3]	Démence autre que démence d'Alzheimer	1,5 [0,8-3,0]
Morsure du bord latéral de langue	-	Iatrogénie (notamment psychotropes)	1,1 [0,5-2,1]
Démence de type Alzheimer	0,8 [0,4-1,5]	Autres troubles métaboliques aigus	1,4 [0,6-2,9]
Répétition d'épisodes identiques stéréotypés	1,5 [0,9-2,4]	Ondes lentes focalisées	8,1 [4,6-14,1]
Sevrage aux benzodiazépines	-	Tout autre type de lésion cérébrale	1,0 [0,6-1,7]
Sevrage à l'alcool	2,9 [0,3-28,1]		
Hypoglycémie	0,2 [0,03-2,1]		
Lésion cérébrale focale corticale (séquellaire ou récente)	2,0 [1,2-3,4]		

Analyses complémentaires : Régression logistique multivariée

- Valeurs manquantes et non renseignées assimilées à une absence du critère (raisonnement identique à celui de l'algorithme)
- Introduction dans le modèle multivarié de tous les critères de l'algorithme sauf si VPP de 100% (impossibilité de calculer l'OR)
- Sélection automatique des critères par élimination progressive
- **13 critères dans le modèle final**
- Modèle adéquat : test d'Hosmer et de Lemeshow = 0,07
- Très bonne qualité de prédiction : aire sous la courbe ROC = 0,946
- En maximisant la somme de sensibilité et spécificité, on obtient :

- Se=85,5%
- Sp=90,1%
- VPP=90,1%
- VPN=85,5%

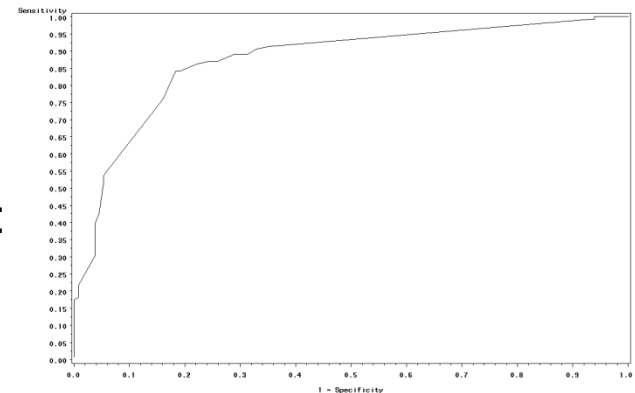
Courbe ROC :



Analyses complémentaires : Régression logistique multivariée

- **2 critères pathognomoniques du modèle 13 items retirés :**
 - Crise généralisée tonico-clonique avec témoin
 - Pointes et pointes ondes (EEG)
- Sélection automatique relancée sans ces 2 variables
- **8 critères dans ce modèle**
- Modèle adéquat : test d'Hosmer et de Lemeshow = 0,15
- Bonne qualité de prédiction : aire sous la courbe ROC = 0,872
- En maximisant la somme de sensibilité et spécificité, on obtient :
 - Se=84,1%
 - Sp=81,7%
 - VPP=82,9%
 - VPN=82,9%

Courbe ROC :



Nouvel algorithme « court » 7 items

Etat confusionnel de durée limitée avec début et fin brusques et identifiables	8,3 [2,6-26,8]
Clonies dans un territoire focal	32,5 [3,9-274,4]
Trouble du comportement paroxystique associé à un signe neurologique focal	5,0 [1,05-23,5]
Trouble de la conscience	8,9 [3,6-22,0]
Trouble du comportement paroxystique isolé	0,3 [0,09-0,9]
Antécédents d'épilepsie	3,4 [1,2-9,8]
Ondes lentes focalisées	9,3 [4,7-18,3]
Hypoglycémie	0,05 [0,004-0,6]

Sensibilité 84.8% Spécificité 79,4%

Conclusion : recommandations

A faire : **Validation prospective** score global et simplifié

Plaidoyer pour mise en place d'unités d'EEG-vidéo dédiées ou accessibles aux sujets âgés

Mise en place de consultations mixtes gériatre-neurologue ?

Et ne pas trop attendre des examens complémentaires !...



Remerciements

Aux experts neurologues, gériatres et aux méthodologistes :

Sophie Dupont, Sandrine Harston, Leslie Cartz-Piver, Stéphane Schück, Jennifer Martin, François Puisieux, Cosmin Alecu, Hervé Vespignani, Cécile Marchal and Philippe Derambure

Au laboratoire GSK pour son soutien logistique aux réunions