

# Epilepsies

## stratégie thérapeutique

### Objectifs pédagogiques :

- Connaître les principales molécules antiépileptiques:
  - indications
  - contre indications
  - surveillance et effets secondaires
- Les autres moyens non médicamenteux
- Les modalités et conduite du traitement

### Plan du cours :

#### I/ Traitement médical

- 1) Molécules d'ancienne génération
- 2) Molécules de nouvelle génération
- 3) Conduite pratique du traitement

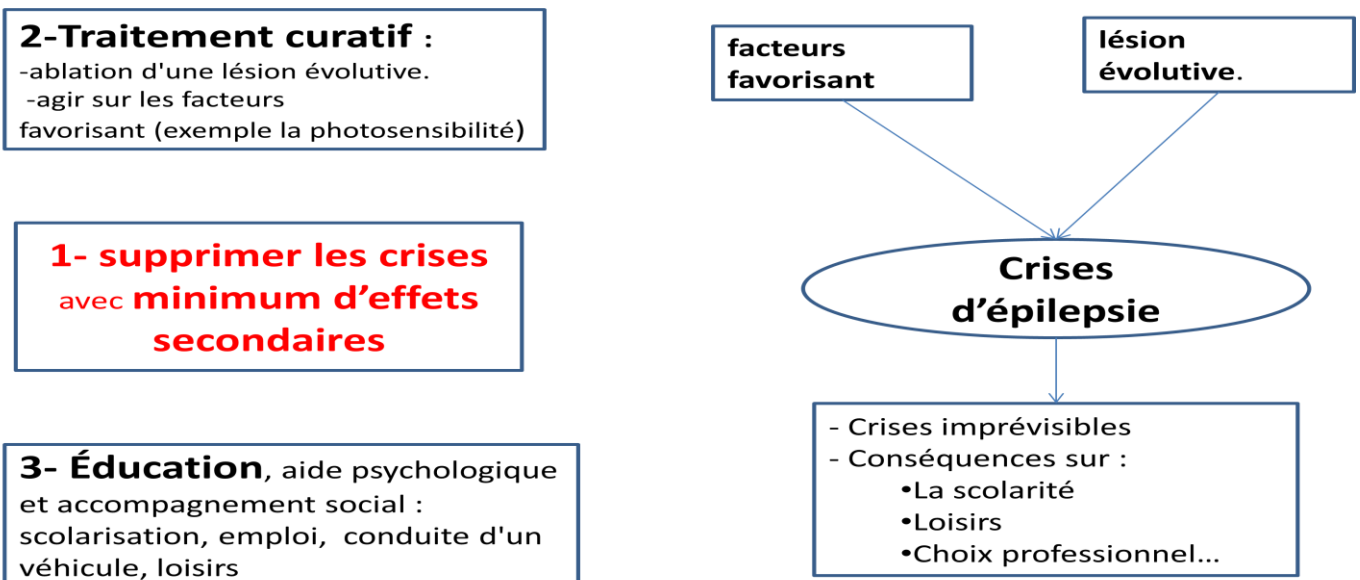
#### II/ Traitement non médical

- Chirurgie
- Stimulation chronique du nerf du vague
- Régime cétogène

#### III / Mode de vie de l'épileptique

#### IV/ conclusion

## Objectifs du traitement



### I- traitement médical :

- soixante-dix pour cent des epilepsies sont **pharmaco sensibles** et sont donc totalement contrôlées par un simple TRT antiépileptique en monothérapie.
- Le **choix** de ce premier **médicament** antiépileptique va donc s'avérer crucial.

#### 1) Molécules d'ancienne génération :

##### 2) phénobarbital

- a. effets secondaires+++ (altération des fonctions cognitives ...) ne doit plus être utilisé en 1ere intention
- b. Indication: état de mal épileptique (EME)+++

##### 3) Phénytoïne:

- a. marge thérapeutique étroite: n'est plus utilisé en 1ere intention
- b. Indication: EME+++

##### 4) benzodiazépines (clobazam, clonazépam, diazépam):

- a. Indication: EME+++
- b. Traitement d'appoint dans certaines epilepsies rebelles .

## 5) carbamazépine (CBZ):

- a. Indication: épilepsies partielles+++,
- b. aggrave les absences et les myoclonies.
- c. effets inducteurs enzymatiques (autres MAE, contraception, anticoagulants...)

## 6) Éthosuximide: absences

## 7) valproate de sodium (VPA):

- a. très large spectre, (tout type de crises), bonne tolérance.
- b. Effet tératogène+++ : ne doit plus être utilisé chez la femme en âge de procréation.
- c. inhibiteur enzymatique

## 2) Molécules de nouvelle génération :

### • Lamotrigine (LGT);

- Large spectre (EG, EP)
- TRT progressif +++ (risque d'atteinte cutanée parfois grave)
- Parmi les traitements les moins fœtotoxiques.

### • Levetiracetam (LEV)

- Epilepsies partielles: 1ère intention
- EMJ....

### • Topiramate:

- si échec de TRT de première intention

### • Prégabaline

### • Gabapentine

- Epilepsies partielles: 1ère intention

### • Vigabatrin:

- spasmes du syndrome de West: monothérapie de 1<sup>ère</sup> intention

## Quand introduire un traitement antiépileptique?

- un traitement antiépileptique **ne doit pas être initié de manière systématique devant toute première crise** d'épilepsie.
- Seuls les patients présentant un risque de **récidive** élevé de crises **à un an** devraient être traités, si :
  - antécédents de crises épileptiques à l'anamnèse,
  - anomalie structurale sur l'IRM,
  - anomalies paroxystiques sur l'EEG pouvant expliquer la crise par leur localisation,
  - et anomalie à l'examen neurologique
- le traitement médical **n'est ni traitement d'épreuve ni traitement préventif.**
- Certaines formes ne nécessitent pas de médicament (notamment l'épilepsie à paroxysmes rolandiques)

# Quel anti épileptique?

## type d'épilepsie (crise, syndrome)

## Age/co morbidités/ traitements associés

### épilepsie généralisée idiopathique

large spectre:  
• **LGT**  
• **LEV**  
• **VPA** (en dehors de la femme en âge de procréer)  
• **ethosuximide** (absences typiques)  
• **Le CBZ aggrave les absences et les myoclonies**

### épilepsie partielle

**CBZ**  
**LEV**  
**LGT**  
en première intention

**sujet âgé** (co morbidités): éviter les inducteurs enzymatiques (interactions médicamenteuses: anticoagulants +++).  
**lamotrigine / lacosamide** sont les molécules à privilégier

### femme en âge de procréer

Les recommandations de l'HAS : **lamotrigine** en première intention. Si intolérance ou inefficacité: **lévétiracetam**.  
VPA ne doit pas être proposé en première intention (effet tératogène majeur), il est réservé à des formes résistantes aux autres thérapeutiques des épilepsies généralisées idiopathiques notamment.

## Conduite du traitement

### **Monothérapie+++**

Augmentation progressive jusqu'à  
2 prises (matin et soir)

**Contrôle** (efficacité + tolérance) à  
1 mois, 3 mois puis tous les 6 mois

#### **Bonne efficacité+ bonne tolérance:**

- Après **une période de 2 à 3 ans sans crise** avec l'accord du patient
- si l'**EEG est normal**
- et en absence de lésion cérébrale potentiellement épileptogène
- (sauf cas particulier des syndromes épileptiques pharmacodépendants comme l'épilepsie myoclonique juvénile),

**arrêt du traitement proposé, de manière très progressive**

#### **Mauvaise tolérance:**

- effet indésirable grave (notamment en cas d'éruption cutanée, hépatite, aplasie médullaire) : **arrêt immédiat** (choisir un autre antiépileptique)
- effets indésirables: substitution **progressive** avec un autre antiépileptique

#### **Bonne tolérance mais les crises persistent:**

- il faut vérifier l'observance (utilité des dosages sanguins des antiépileptiques)
- augmentation progressive de la posologie en fonction de la tolérance,
- puis essai d'un autre antiépileptique en mono- ou bithérapie
- Si résistance = **épilepsie pharmacorésistante** évaluation (EEG-vidéo, examen neuropsychologique, imagerie isotopique et fonctionnelle ...)

## Surveillance du traitement

- **tous les 3 à 6 mois** (point sur la tolérance et l'efficacité du traitement)
- **Un suivi biologique** est nécessaire pour certaines molécules:
  - Le VPA: enzymes hépatiques , fibrinogène, amylasémie.
  - CBZ : hémogramme, enzymes hépatiques, natrémie.

#### **\*dosage des antiépileptiques si :**

- doute sur l'observance ou sur un surdosage
- dans le cadre précis de la grossesse (anticiper la diminution du taux plasmatiques des antiépileptiques au 3eme trimestre de grossesse).
- **L'EEG sera réalisé en cas**
  - d'aggravation clinique (modification du type de crises, doute sur un état de mal...),
  - ou lorsqu'un arrêt ou une baisse de traitement est envisagé.

## II/ Traitement non médical

### 1- traitement chirurgical:

- d'**épilepsie partielle pharmacorésistante**,
- le plus souvent temporale, unifocale, correspondant à une aire corticale **non fonctionnelle** (ou dont l'ablation n'aura pas de conséquence fonctionnelle grave)
- et **accessible**.

### 2- Stimulation chronique du nerf vague

- Épilepsie **pharmacorésistante**
- récusée pour une chirurgie d'exérèse (ne pouvant justifier d'une cortectomie)

### 3- Régime cétogène: dans certaines formes d'épilepsies de l'enfant

## VI/ Mode de vie de l'épileptique

- **Prévenir les risques domestiques:**
  - literie basse, système de sécurité pour l'arrivée d'eau chaude,
  - protection des plaques de cuisson,
  - les douches sont préférées aux bains.
- **En cas de photosensibilité:**
  - les jeux vidéos, écrans d'ordinateur, l'usage de tablette et téléphone dans le noir, sont à éviter.
  - Des lunettes de soleil polarisantes peuvent être prescrites si la photosensibilité est handicapante
- **Sommeil :**
  - temps de sommeil suffisant
  - endormissement et réveil à horaires réguliers (**éviter les dettes de sommeil: facteur déclenchant+++**)
- **Sports :**
  - Activité sportive autorisée,
  - interdictions: plongée sous-marine, sports aérien, la baignade autorisée si les crises sont contrôlées (Patient accompagné on surveillé)
- **Service militaire :** dispensé
- **L'anesthésie générale** est toujours possible
- Certaines **activités professionnelles** sont interdites : nécessitant le port d'armes (militaire, policier, gardien de prison...), chauffeur professionnel (conducteur de poids lourds, de bus, d'ambulance...)...
- **Grossesse:**
  - assurer un équilibre optimisé des crises avant d'envisager une grossesse (avec la posologie minimale d'un traitement choisi pour être le **moins tératogène** possible).
  - Un traitement par **acide folique** est introduit trois mois avant la conception et durant le premier trimestre de grossesse
- **contraception orale:**
  - tous les traitements inducteurs enzymatiques vont avoir pour effet une réduction d'efficacité des oestroprogestatifs (oraux, en anneaux, patches). Une alternative doit être proposée : dispositif intra-utérin au lévonorgestrel ou au cuivre stérilet.

La prise d'une contraception orale par oestroprogestatifs peut conduire à une baisse d'efficacité de la lamotrigine.

## Conduite à tenir en cas de récurrence de crise

- l'entourage et le patient sont en général très angoissés quant au risque d'une récurrence.
- Il est de ce fait crucial d'expliquer le déroulement habituel d'une crise et le rôle de l'entourage à chaque étape de celle-ci (protection, position latérale de sécurité, surveillance).
- Il convient de dédramatiser l'événement et d'indiquer les critères d'urgence nécessitant un appel du SAMU.

## Conclusion

- Le succès de la prise en charge d'un épileptique repose sur:
    - une **optimisation** du choix thérapeutique (adapté aux caractéristiques du patient)
- une **éducation thérapeutique** complète visant à optimiser l'observance du traitement et l'acceptation de la maladie et de ses contraintes, éléments essentiels au maintien d'une qualité de vie satisfaisante

Anciennes générations	AMM (année de commercialisation en France)	Posologie (instauration du traitement)	Nombre de prises par jour	Principaux effets secondaires	Interactions médicamenteuses	Particularités
<b>Phénobarbital (Gardenal®; Alepsal®)</b>	Epilepsies partielles, ou généralisées en mono-thérapie de 1ère intention (1943)	2 à 3 mg/kg/jour : 100 à 200 mg/j (pleine dose d'emblée)	1	Somnolence, troubles cognitifs, hyperactivité, algodystrophie, allergie cutanée	+++ (inducteur enzymatique)	Très longue demie vie. Très bon marché. Titration rapide
<b>Phénytoïne (Dihydan®)</b>	Epilepsies partielles, ou généralisées en mono-thérapie de 1ère intention (1952)	2 à 6 mg/kg/jour : 200 à 400 mg/j (pleine dose d'emblée)	1 à 2	Allergie cutanée, hyperplasie gingivale, hirsutisme, trouble de l'équilibre, leucopénie	+++ (inducteur enzymatique)	N'est pas sédatif. Titration rapide
<b>Ethosuximide (Zarontin®)</b>	Epilepsies généralisées absence en 1ère intention (1960)	20 mg/kg/jour : 1000 à 2000 mg/j (250 mg / 7 jours)	1 à 2	Somnolence, irritabilité, troubles digestifs, allergie cutanée, leucopénie	-	Uniquement disponible en sirop
<b>Carbamazépine (Tegretol LP®)</b>	Epilepsies partielles, ou généralisées en mono-thérapie de 1ère intention (1974)	10 à 15 mg/kg/jour : 600 à 1200 mg/j (200mg /5 jours)	2	Somnolence, prise de poids, allergie cutanée, hypoNa+, neutropénie, trouble de l'équilibre	+++ (inducteur enzymatique)	Propriété thymorégulatrice et antalgique associée (AMM)
<b>Valproate de sodium (Dépakine chrono®)</b>	Epilepsies partielles, ou généralisées (dont absence, myoclonies, Lennox-Gastaut) en mono-thérapie de 1ère intention (1967)	20 à 30 mg/kg/jour : 1000 mg à 2000 mg/j (500 mg/ 3-7 jours)	2	Somnolence, prise de poids, chute de cheveux, tremblements, hépatite, pancréatite	++ (inhibiteur enzymatique)	Propriété thymo-régulatrice associée

Nouvelles générations	AMM (année de commercialisation en France)	Posologie (instauration du traitement)	Nombre de prises par jour	Principaux effets secondaires	Inter actions médicamenteuses	Particularités
<b>Gabapentine (Neurontin®)</b>	Epilepsies partielles, en mono-thérapie de 1ère intention (1995)	1200 à 3600 mg/j (300 mg / 4 jours)	2 à 3	Somnolence, prise de poids, trouble de l'équilibre	-	Propriété antalgique associée
<b>Lamotrigine (Lamictal®)</b>	En mono-thérapie de 1ère intention (1996)	100 à 500 mg/j (25 mg / 15 jours jusqu'à 100mg/j puis paliers de 50 mg)	1 à 2	Allergie cutanée, insomnie, céphalées	-/+	N'est pas sédatif. Un des anti-épileptiques le moins fœtotoxique, Propriété thymo-régulatrice associée
<b>Topiramate (Epitomax®)</b>	En mono-thérapie après échec d'un traitement antérieur, ou en association (1998)	100 à 300 mg/j (50 mg / 15 jours)	2	Somnolence, perte de poids, lithiase rénale, glaucome à angle fermé, trouble du langage	-/+	Propriété anti-migraineuse associée
<b>Oxcarbazépine (Trileptal®)</b>	Epilepsies partielles, en mono-thérapie de 1ère intention (2001)	600 à 2400 mg/j (300mg / 7 jours)	2	Vertige, somnolence, diplopie	-/+	Propriété thymo-régulatrice associée
<b>Lévétiracetam (Keppra®)</b>	Epilepsies partielles, en mono-thérapie de 1ère intention, + épilepsie myoclonique juvénile, en association avec un autre anti-épileptique (2002)	1000 à 3000 mg/j (500 mg / 2-7 jours)	2	Somnolence, irritabilité, labilité émotionnelle	-	Mise à disposition d'une forme intraveineuse. Titration rapide
<b>Prégabaline (Lyrica®)</b>	Epilepsies partielles, en association avec un autre anti-épileptique (2006)	150 à 600 mg/j (150 mg / 7 jours)	2 à 3	Somnolence, prise de poids, trouble de l'équilibre	-	Propriétés antalgiques et anxiolytiques associées (AMM)
<b>Zonisamide (Zonegran®)</b>	Epilepsies partielles, en association avec un autre anti-épileptique (2007)	100 à 500 mg/j (50 mg / 15 jours)	1 à 2	Somnolence, perte de poids, allergie cutanée	-	Longue demi-vie permettant une prise unique par jour
<b>Lacosamide (Vimpat®)</b>	Epilepsies partielles, en association avec un autre anti-épileptique (2008)	200 à 400 mg/j (50 mg / 7 jours)	2	Somnolence, vertige, nausées	-	Mise à disposition d'une forme intraveineuse, et en sirop

### Definition:

- La première définition officielle selon l’OMS (1973 par Gastaut) « *status epilepticus* »: « état caractérisé par une crise d’épilepsie qui persiste **suffisamment longtemps** ou qui **se répète** à des **intervalles suffisamment brefs** pour créer une condition fixe et durable».

### Intérêt de la question

- L’ état de mal épileptique (EME) : **situation fréquente** tant chez les patients épileptiques connus que chez les patients sans épilepsie
- **Urgence +++** (mortalité + séquelles)

### les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) françaises définissent « de façon opérationnelle »

l'EMETCG comme

- une **crise** dont les manifestations motrices se prolongent **au delà de 5 minutes**
- ou comme des crises (au moins deux) qui se **répètent** à des intervalles brefs **sans reprise de conscience** intercritique, c'est à dire, sans réponse à des ordres simples
- **Urgence thérapeutique** (sans attendre une confirmation (EEG)).
- **L'évolution spontanée des EMTCG graves** est le **décès** par collapsus cardiovasculaire dans un contexte de défaillance viscérale et **de troubles hydroélectrolytiques graves**.

- **L'EMENC** (avec ou sans trouble de la conscience), est défini par:
  - une activité épileptique de **plus de 10 minutes** (15 minutes pour certains états, comme l'état de mal absence)
  - ou par des crises qui se répètent (2) à des intervalles brefs.
- il s'agit d'un état caractérisé par
  - une modification de l'état neurologique basal d'un patient (manifestations très variables: **altération plus ou moins profonde de la conscience, confusion**, modifications du comportement, M sensorielles, motrices non convulsives, dysautonomiques, cognitives...)
  - associé à une activité épileptique continue sur l'électro-encéphalogramme (EEG),

#### **L'EME larvé :**

- disparition des manifestations motrices chez un patient comateux,
- mais avec persistance d'un EME électrique.
- parfois les manifestations motrices sont réduites à de simples clonies localisées oculopalpébrales, faciales ou distales, des troubles neurovégétatifs.
- Survient dans 2 circonstances :
  - 1) Terme évolutif d'un EME non ou insuffisamment traité aboutissant à un épuisement musculaire
  - 2) D'emblée dans un contexte de coma, quelle qu'en soit son origine, traumatique, toxique ou médicamenteuse (sédation).
- L'existence de ce type d'EME justifie **la réalisation au moindre doute et en urgence d'un EEG**.
- **les crises sérielles** avec récupération de la conscience entre les crises, peuvent évoluer vers un EME mais ne rentrent pas dans la définition de celui-ci.
- **L'état de mal réfractaire** (EMER) : EME résistant à au moins deux MAE différents, administrés aux posologies adaptées.
- **l'état de mal super-réfractaire** : résistance à l'anesthésie générale pendant 24 heures.

Ces définitions sont valables également chez l'enfant.

#### **Diagnostic positif**

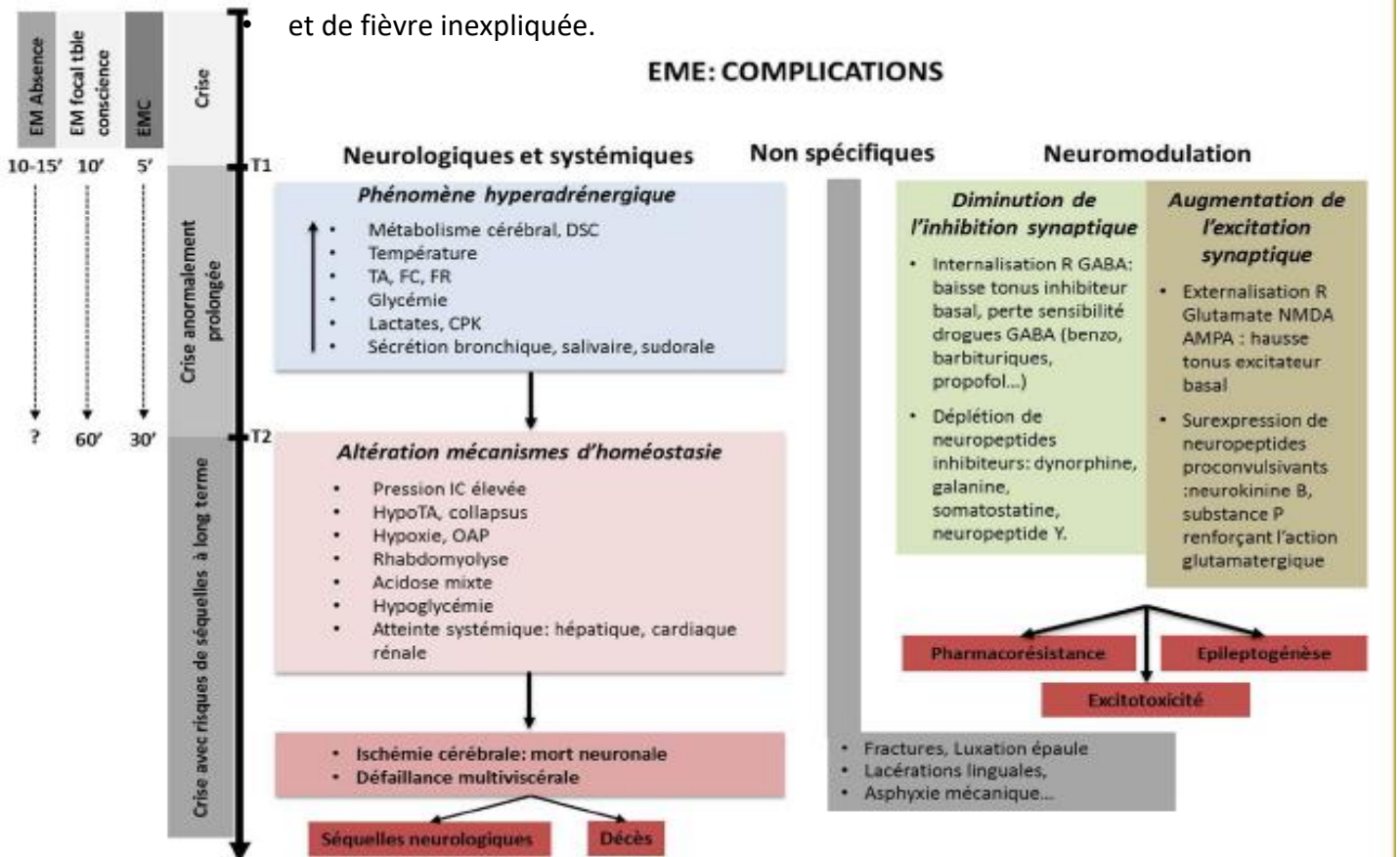
- **EMEGC**: diagnostic clinique, l'EEG n'est pas nécessaire.
  - L'EEG est indiqué si troubles persistants de la conscience après une crise convulsive ( EME larve)
- **Dans les autres cas, l'EEG** est indiqué si suspicion d'EME (notamment en cas de troubles de la conscience inexplicables),
  - Il permettra **d'affirmer le diagnostic** d'EME en révélant une activité épileptique continue ou se répétant sans retour à l'activité de fond.

## Étiologies des EME

- **Chez le patient épileptique,**
  - **sous-dosage** en médicament anti-épileptique (MAE) +++
  - intoxication /sevrage **alcoolique,**
  - médicaments **proconvulsivants,**
  - **infections** intercurrentes.
  - Chez l'enfant, les **convulsions hyperthermiques** représentent plus de la moitié des cas.
- **EME inaugural:**
  - les AVC (à la phase aiguë ou séquellaire), Après 60 ans, la principale cause est l'AVC à sa phase aiguë (ischémique, hémorragique, hémorragie méningée, thrombophlébite cérébrale).
  - les troubles **métaboliques,** puis les **tumeurs** et les **infections.**

## Imagerie cérébrale

- en cas **d'EME inaugural,** dès que l'état du patient le permet.
- chez les **patients avec épilepsie connue,**
  - en cas de traumatisme crânien récent,
  - de pathologie cérébrale potentiellement évolutive,
  - de syndrome méningé,
  - d'antécédents néoplasiques,
  - de terrain immunodéprimé,
  - et de fièvre inexpliquée.



**TRAITEMENT DE L'ÉTAT DE MAL CONVULSIVANT = URGENT**



## Mesures générales

- Assurer la perméabilité des voies aériennes (canule de Mayo) et l'oxygénation (10 l/min)
- Juger en urgence de l'opportunité d'une assistance respiratoire
- Rechercher et traiter une hypoglycémie
- Mettre en place deux abords veineux,
  - l'un étant réservé à l'administration des médicaments antiépileptiques (sérum salé isotonique + 50 cm<sup>3</sup> de sérum glucosé 30%)
- Mettre en place une surveillance hémodynamique continue.

## **Conclusion**

- EMEGC: **Urgence** thérapeutique+++
- EEG si :
  - Confusion, altération de l'état de conscience inexplicables.
- Recherche étiologique