

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Élodie DREAN

Présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 2010

APPROCHE DES EPILEPSIES
A L'OFFICINE :
Une prise en charge multiaxiale du patient

Président :

Mme Nicole Grimaud, Maître de Conférences de Pharmacologie

Directeur de thèse :

M. Patrick Latour, Neurologue, Praticien Hospitalier

Membres du jury : Mme Maryse Versaveau, Pharmacien

Sommaire

Introduction	8
Partie I : L'épilepsie	10
I- Histoire de l'épilepsie	11
II- Epidémiologie	14
1. Définitions	14
a) Crises d'épilepsies	14
b) Epilepsie	14
2. Prévalence	14
3. Incidence	15
4. Mortalité	16
5. Pronostic	16
6. Coût des épilepsies	17
III- Classification des épilepsies	18
1. Historique des classifications	18
2. Classifications actuelles	20
a) Classification de 1981	20
b) Classification de 1989	22
c) Réflexions sur une nouvelle classification	24
IV- Etiologies	25
1. Facteurs génétiques	25
a) Anomalies chromosomiques et épilepsie	26
b) Syndromes épileptiques se transmettant selon un mode mendélien	26
c) Syndromes épileptiques se transmettant selon une hérédité plurifactorielle.....	26
2. Facteurs acquis	28
a) Facteurs périnataux et postnataux	28
b) Anomalies du développement cortical	29
c) Lésions cicatricielles	29
d) Maladies infectieuses	29
e) Tumeurs cérébrales.....	30
f) Traumatismes crâniens.....	30
g) Maladies cérébro-vasculaires	31
h) Facteurs toxiques, médicamenteux et métaboliques	31

3. Facteurs non spécifiques favorisant les crises épileptiques.....	33
a) Le sommeil.....	33
b) La photosensibilité.....	33
c) L'hyperpnée.....	34
d) Le stress.....	34
V- Physiopathologie.....	34
1. Les canaux ioniques.....	35
2. La théorie des neurotransmetteurs.....	37
a) La transmission synaptique excitatrice.....	38
b) La transmission synaptique inhibitrice.....	39
3. La transmission non synaptique.....	42
a) La transmission électro-tonique : jonctions communicantes gap.....	42
b) Rôle des astrocytes.....	43
c) Modifications de l'homéostasie du milieu extracellulaire.....	44
d) La transmission éphaptique.....	44
4. Les réseaux neuronaux.....	45
VI- Diagnostic et explorations en épileptologie.....	47
1. Généralités sur le diagnostic des épilepsies.....	47
2. Les outils de diagnostic en épileptologie.....	49
a) L'électroencéphalogramme de surface.....	50
b) Les explorations morphologiques.....	57
c) Les explorations isotopiques.....	59
d) Autres explorations.....	63
e) Explorations neuropsychologiques.....	64
f) Autres examens.....	64
VII- Clinique des crises d'épilepsies et des épilepsies.....	65
1. Sémiologie des crises généralisées.....	65
2. Sémiologie des crises partielles.....	67
a) Les crises partielles simples.....	67
b) Les crises partielles complexes.....	67
c) Les crises partielles secondairement généralisées.....	68
3. L'état de mal épileptique.....	68
a) Classification des états de mal épileptiques.....	68
b) Les formes cliniques des états de mal épileptiques.....	69

4. Epilepsies et syndromes épileptiques	70
PARTIE II : Thérapeutique des épilepsies.....	72
I- Les traitements médicamenteux.....	73
1. Historique des traitements	73
2. Mise en route du traitement.....	74
a) Quand traiter ?	75
b) Comment débiter le traitement ?	75
c) Comment surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement ?	76
3. Les médicaments antiépileptiques.....	79
a) Les antiépileptiques, leurs formes galéniques et leurs posologies	79
b) Les mécanismes d'action des antiépileptiques.....	83
c) La pharmacocinétique des antiépileptiques.....	85
d) Les antiépileptiques et leurs indications	86
e) Le traitement des états de mal épileptique	89
f) Epilepsie et génériques	93
4. Conseils associés aux traitements médicamenteux	95
a) Les contre-indications et les effets indésirables des antiépileptiques	95
b) Les interactions médicamenteuses des antiépileptiques	101
5. La pharmacorésistance	117
II. Le traitement chirurgical.....	118
1. Les critères d'éligibilité pour une chirurgie de l'épilepsie.....	119
2. Explorations préchirurgicales	120
a) Investigations non invasives (phase I)	120
b) Les explorations invasives (phase II).....	122
c) Autres explorations.....	123
3. Les interventions neurochirurgicales.....	123
a) La chirurgie de l'épilepsie à but curatif.....	123
b) La chirurgie de l'épilepsie à but palliatif	124
III. Les autres alternatives thérapeutiques	125
1. la stimulation du nerf vague	125
2. La diète cétoène.....	127
3. Le Gamma Knife	128

Partie III : Le patient épileptique	130
I. Conduite à tenir en cas de crise d'épilepsie	131
II. La femme et l'épilepsie	132
1. Epilepsie et grossesse	132
a) Influence de la grossesse sur l'épilepsie	132
b) Influence de l'épilepsie et des antiépileptiques sur la grossesse.....	133
c) Prise en charge pratique pendant la grossesse.....	136
d) L'accouchement	137
e) L'allaitement.....	138
2. La femme épileptique et la contraception	138
3. Quelques autres aspects de la vie féminine	139
III. Les troubles psychiatriques et l'épilepsie	139
1. Les troubles mentaux post-ictaux.....	140
a) Les psychoses post-ictales.....	140
b) Les symptômes dépressifs post-ictaux.....	140
2. Les troubles mentaux intercritiques	140
a) Syndromes dépressifs et suicides	140
b) Anxiété interictale	141
c) Troubles psychotiques	141
3. Troubles mentaux d'origine médicamenteuse.....	142
4. Troubles mentaux post-chirurgicaux	143
5. Prise en charge pratique des troubles mentaux dans l'épilepsie.....	143
IV- Epilepsie et vie quotidienne.....	144
1. Le sport.....	144
2. Le sommeil	145
3. L'alcool, les médicaments et les vaccins	145
4. Vie quotidienne.....	146
5. Voyages.....	147
V. Epilepsie et école.....	147
1. Epilepsie et troubles de l'apprentissage	148
2. Le système scolaire français et ses solutions pour les enfants épileptiques.....	148
VI. Epilepsies et permis de conduire.....	149
VII. Epilepsie et travail	152
1. Les éléments qui pénalisent l'emploi chez les patients épileptiques.....	152

a) La persistance des crises	152
b) L'horaire de survenue, le type et la sévérité des crises	153
c) L'âge de début de l'épilepsie.....	153
d) L'altération des fonctions cognitives	153
e) Les troubles psychiques ou du comportement	153
2. Les professions contre-indiquées en cas d'épilepsie.....	154
3. Comment le médecin du travail peut-il évaluer l'épilepsie en regard des exigences du poste de travail ?.....	154
4. Les aides proposées aux patients épileptiques	155
VIII. Le SUDEP	155
1. Les facteurs favorisant du SUDEP	156
2. La physiopathologie du SUDEP.....	156
3. Perspectives de prévention des SUDEP	157
IX. L'aide aux patients épileptiques.....	158
1. Associations de patients, de professionnels.....	158
2. Soutien psychologique	158
3. Aides sociales et compensations financières	158
a) La sécurité sociale	158
b) La reconnaissance du handicap.....	160
Conclusion.....	161
Bibliographie.....	164
Webographie	173
ANNEXES.....	178

Abréviations

3D : 3 dimensions
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine MonoPhosphate
AMPA : acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
ATD : Antidépresseurs
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire
BZD : Benzodiazépines
Ca : Calcium
CBZ : Carbamazépine
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CYP : Cytochrome P 450
ECD : Ethyl-Cystéinate-Dimer
ECG : Electrocardiogramme
EcoG : Electrocorticographie
EEG : Electroencéphalogramme
EGI : Epilepsie Généralisée Idiopathique
EME : Etat de Mal Epileptique
EMG : Electromyogramme
EMGTC : Etat de Mal Généralisé TonicoClonique
EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technic
EMJ : Epilepsie Myoclonique Juvénile
EPPR : Epilepsie Partielle Pharmacorésistante
ESM : Ethosuximide
FBM : Felbamate
FDG : FluoroDésoxyGlucose
FLAIR : FLuid-Attenuated Inversion Recovery
FFRE : Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie
GABA : Acide γ -aminobutyrique
GAD : Glutamic Acid Décarboxylase
GBP : Gabapentine
HMPAO : HexaMéthylènePropylAmine-Oxime
IRM_C : Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale
IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
K : Potassium
LCM : Lacosamide
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LEV : Lévétiracétam
LFCE : Ligue Française Contre l'Épilepsie
LICE : Ligue Internationale Contre l'Épilepsie
LTG : Lamotrigine
MEG : MagnétoEncéphaloGraphie
Na : Sodium
NFS : Numération Formule Sanguine
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
OXC : Oxcarbazépine

PB : Phénobarbital
PGB : Prégabaline
PHT : Phénytoïne
PLS : Position Latérale de Sécurité
PMR : Primidone
QI : Quotient Intellectuel
RCP : Résumé Caractéristique du Produit
RE : Réseau Epileptique
RFM : Rufinamide
RQTH : Reconnaissance de Qualité de Travailleur Handicapé
SA : Semaine d'Aménorrhées
SB : Substance Blanche
SEEG : Stéréoélectroencéphalographie
SG : Substance Grise
SMR : Spectrométrie en Résonance Magnétique
SNC : Système Nerveux Central
SNV : Stimulation du Nerf Vague
SPECT : Single Photon Emission Computerized Tomography
STP : Stiripentol
SUDEP : Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients
TDM_C : TomoDensitoMétrie cérébrale
TEP : Tomographie à Emission de Positons
TGB : Tiagabine
TPM : Topiramate
VGB : Vigabatrine
VPA : Valproate de sodium
ZE : Zone Epileptogène
ZNS : Zonisamide

Introduction

En France, l'épilepsie touche environ 500 000 personnes. Cette pathologie est étudiée depuis des millénaires mais reste encore méconnue, voire tabou dans notre société. En effet, la violence de certaines crises d'épilepsie, comme les crises généralisées tonico-cloniques, peut effrayer. Il faut savoir qu'il n'existe pas une maladie épileptique mais des épilepsies.

Le pharmacien d'officine a un rôle important de proximité. Il est souvent sollicité pour répondre aux craintes et aux angoisses des patients. Il peut être amené à apporter des réponses concernant le diagnostic de l'épilepsie, le déroulement des examens complémentaires ainsi que la prise en charge thérapeutique et les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne des patients.

Nous allons, tout d'abord, nous intéresser à la physiopathologie, aux étiologies, au diagnostic et à la clinique des épilepsies. Cette maladie est complexe autant par sa physiopathologie que par la diversité de sa symptomatologie. Il faut en connaître tous les aspects pour l'expliquer le mieux possible aux patients.

Ensuite, nous aborderons la thérapeutique des épilepsies. Il existe de nombreux médicaments à la disposition du prescripteur. Nous verrons les schémas thérapeutiques possibles (monothérapies, polythérapies), leur mise en place et leur suivi. Nous consacrerons un chapitre aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses de ces traitements. Il est nécessaire de connaître aussi les autres alternatives thérapeutiques non médicamenteuses qui peuvent être proposées aux patients.

Enfin, nous essaierons de répondre aux questions que peuvent se poser les patients épileptiques sur leur vie quotidienne. Les conséquences de la pathologie sur la grossesse, le sport, l'école, le travail, le permis de conduire, etc. seront détaillées dans cette dernière partie.

Le pharmacien d'officine peut être confronté à ce type de questionnement et doit pouvoir y répondre au mieux et ainsi rassurer le patient.

Partie I : L'épilepsie

I- Histoire de l'épilepsie [1-4] [1']

Le terme épilepsie vient du mot latin *epilepsia* dérivé du verbe grec *επιλαμβανειν* (epilambanein) et signifie saisir, attaquer par surprise.

On retrouve de nombreux documents à travers les siècles qui nous indiquent que l'épilepsie est connue depuis des millénaires.

Tout d'abord, il existe une tablette babylonienne conservée au British Museum datant de plus de 2000 ans avant J.C, qui est un chapitre d'un manuel de médecine babylonienne. Il décrit précisément différents types de crises connues aujourd'hui. Wilson et Reynolds (1990) ont traduit certaines portions de cette tablette :

« ... Au moment de sa crise il serre ses mains aussi fort que la crise qui le saisit et, avec les jambes tendues, il convulse énormément ; si la crise se calme il commence à reprendre connaissance... »

Et *« ...Au moment de sa crise, il perd connaissance et de la mousse sort de sa bouche... »*

Pour les Babyloniens, l'épilepsie est surnaturelle, chaque type de crises étant associé au nom d'un esprit ou d'un dieu le plus souvent malfaisant.



Figure 1 : Tablette babylonienne conservée au British museum [3]

Dans la littérature ayurvédique de la Charaka Samhita (que l'on fait remonter à 400 avant J.C.), il existe de nombreuses références à la symptomatologie, l'étiologie, le diagnostic et le traitement de l'épilepsie

Dans la civilisation grecque, l'épilepsie reste dans les esprits une « maladie sacrée » : *ieros nousos*, titre d'un célèbre traité d'Hippocrate (V^e siècle avant J.C.). Mais ce dernier, contrairement au peuple grec, soulignait le caractère organique de cette pathologie qu'il estimait n'avoir « *rien de plus divin, ni de plus sacré que les autres maladies, ni dans sa nature, ni dans sa source.* »

Au Moyen Âge, les épileptiques étaient rejetés de la société. Ils suscitaient la crainte, la suspicion, l'incompréhension puisque l'on associait leur maladie à une possession démoniaque. L'épilepsie était à l'époque l'une des maladies qui avait le plus grand nombre de saints patrons. Le plus connu fût Saint Valentin. Les lieux où l'on pensait qu'il avait vécu devinrent des lieux de pèlerinage où l'on se rendait pour guérir du mal.

L'époque de la Renaissance et du siècle des Lumières, apportèrent une vision complètement différente de l'épilepsie, elle fut considérée comme reliée au génie.

Au XVIII^e siècle, les premiers écrits réalistes sur l'épilepsie apparurent, mais ce fut au XIX^e que les progrès majeurs eurent lieu. En effet, avec les débuts de la neurologie, l'épilepsie fut dissociée des troubles psychiatriques. L'idée que l'épilepsie était due à un dérèglement cérébral s'est répandue. L'anglais Hughlings Jackson a émis l'hypothèse que les crises étaient provoquées par des décharges brutales d'énergie dans le cerveau et que ces crises étaient différentes selon la localisation de la décharge [2].

C'est aussi au XIX^e siècle que le premier médicament efficace dans l'épilepsie, le bromure de potassium, vit le jour en 1857 et se répandit en Europe et aux Etats-Unis dans la seconde moitié de ce siècle.

Le XX^e siècle a connu un essor considérable dans le domaine scientifique et médical en général. Les connaissances sur l'épilepsie en bénéficièrent, notamment avec l'application de l'électroencéphalogramme (EEG) chez l'homme.

En effet, c'est dans les années 1920, qu'Hans Berger, professeur de psychiatrie à Iéna, appliqua pour la première fois l'EEG à l'homme (il avait déjà été utilisé chez l'animal dès 1875 par Caton).

L'EEG a permis de révéler la présence de décharges cérébrales dans le cerveau et l'existence de différents types d'ondes cérébrales correspondant à différents types de crises. L'EEG a aussi permis de développer les traitements neurochirurgicaux de certaines formes d'épilepsies.

Par la suite, l'imagerie cérébrale moderne a révolutionné l'exploration étiologique des épilepsies par la mise en évidence de lésions cérébrales «in vivo».

Les connaissances ont également été améliorées dans le domaine des mécanismes biochimiques, électrophysiologiques et génétiques et en parallèle les traitements médicamenteux ont eux aussi évolués. Le premier traitement moderne est apparu en 1912, découvert en Allemagne : le phénobarbital. Il reste encore utilisé de nos jours. En 1938, la phénytoïne est découverte aux Etats-Unis. Puis plus tard, dans les années 60, la carbamazépine et le valproate de sodium font leur apparition respectivement en Suisse et en France. De nouvelles molécules apparaîtront par la suite pour former un arsenal thérapeutique assez large.

Un progrès important dans le traitement des épilepsies est le développement du traitement chirurgical, seul traitement qui peut guérir l'épilepsie. La première intervention chirurgicale fut réalisée à Londres, en 1886 par V. Horsley.

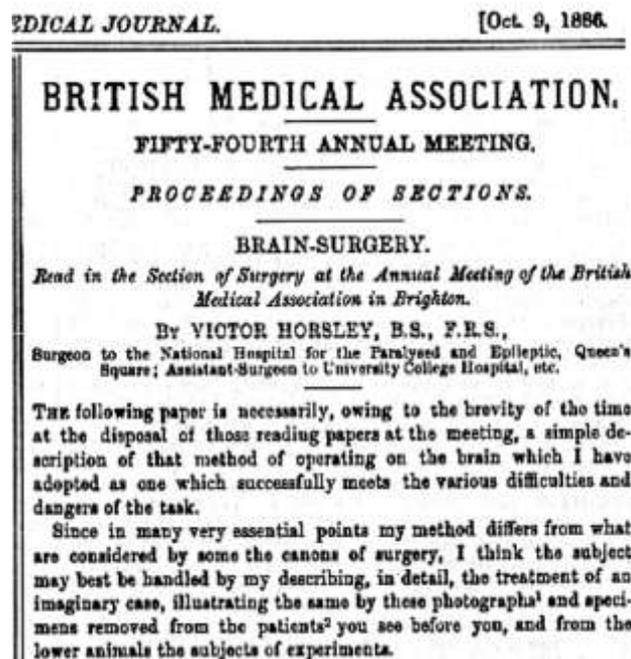


Figure 2 : Article sur la chirurgie cérébrale de V. Horsley en 1886

De nos jours, la chirurgie est proposée chez des patients présentant une épilepsie focale résistante aux traitements médicamenteux après un bilan préchirurgical minutieux sur lequel nous reviendrons plus tard.

Il reste cependant beaucoup à faire dans les connaissances physiopathologiques de l'épilepsie. Celles-ci ne sont pas totalement connues. D'un point de vue populaire, nous avons encore des préjugés et de fausses idées sur l'épilepsie, ce qui peut avoir un impact sur la qualité de vie des patients épileptiques.

II- Epidémiologie

1. Définitions

a) Crises d'épilepsies

Une crise d'épilepsie est un **dysfonctionnement passager et réversible** du système nerveux central, lié à une **décharge électrique soudaine, excessive et hypersynchrone d'une population de neurones**. Elle se traduit par un épisode clinique bref, à début et fin brutal (paroxysme), pouvant altérer les mouvements, les sensations, les fonctions cognitives, les fonctions psychiques, la conscience ou plusieurs de ces fonctions [5].

b) Epilepsie

L'épilepsie est définie par la **répétition de plusieurs crises d'épilepsies spontanées chez un même sujet**. Il faut constater au minimum deux crises séparées d'au moins 24 heures.

Une crise unique, la répétition plus ou moins fréquente de crises au cours d'une affection aiguë, les convulsions fébriles et les crises multiples sur une période de 24 heures (considérées comme un seul événement) ne sont pas une épilepsie maladie [5].

2. Prévalence [6]

La prévalence représente le nombre total de cas d'une maladie sur un intervalle de temps donné, dans une population donnée.

Elle s'exprime généralement par un taux rapporté à 1000 habitants par an.

Toutes tranches d'âge confondues, la prévalence moyenne pour les pays industrialisés se situe entre 5 et 8/1000 hab/an. Elle est doublée dans certains pays en voie de développement, environ 10 à 15/1000 hab/an, en raison de l'importance plus élevée dans ces

pays des maladies infectieuses, parasitaires, des accidents d'accouchement, de traumatismes divers (guerre, circulation...).

En France, en 2007, on compte environ 60 000 patients souffrants de sclérose en plaques, 150 000 de la maladie de Parkinson, 900 000 de la maladie d'Alzheimer, 7 millions de migraines et l'épilepsie touche 400 à 500 000 personnes.

L'**épilepsie** est donc une **maladie fréquente**. En 2004, l'épilepsie est en 7^{ème} position en terme de nombre de cas en Europe avec environ 3 millions de malades.

3. Incidence [6, 7]

L'incidence représente le nombre de nouveaux cas d'une maladie survenant pendant une période de temps déterminé (en général sur un an), dans une population donnée, exprimée soit en incidence cumulée : nombre de nouveaux cas sur une période donnée rapportés au nombre de personnes non malades en début de période, soit en incidence instantanée (ou taux d'incidence) : qui est le nombre de nouveaux cas pendant une période donnée rapporté au nombre de personnes-temps non malades pendant la période. Elle s'exprime habituellement par 100 000 personnes-années.

Elle est classiquement obtenue grâce à des enquêtes prospectives.

L'incidence de l'épilepsie dans les pays industrialisés est de l'ordre de 23 à 50/100 000 personnes-années, ce qui représente environ **30 000 nouveaux cas par an en France** et 1500 nouveaux cas par an en Pays de la Loire.

De rares enquêtes dans les pays émergents montrent des chiffres globalement plus élevés (entre 100 et 190/100 000 personnes-années).

L'incidence des premières crises de nature épileptique certaine (c'est-à-dire non symptomatiques aiguës) se situe aux alentours de 70/ 100 000 personnes-années.

L'incidence de l'épilepsie n'est pas la même à tous les âges de la vie : elle est beaucoup plus importante chez l'enfant que chez l'adulte puis redevient élevée chez le sujet âgé. On a donc plus de risque de débiter une épilepsie dans l'enfance et après 60 ans qu'à l'âge adulte

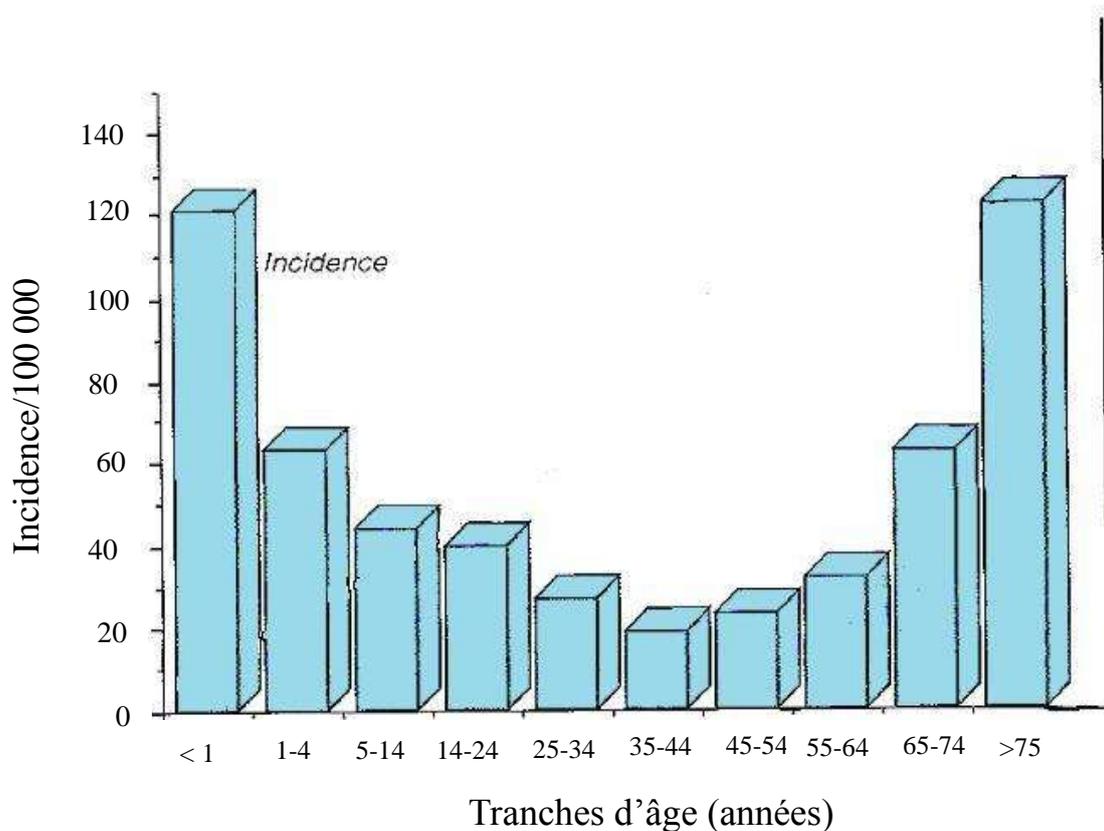


Tableau 1 : Incidence de l'épilepsie selon l'âge à Rochester, Minnesota, de 1935 à 1985 (d'après Hauser et al)[6]

4. Mortalité [6]

Le taux annuel de mortalité spécifique de l'épilepsie, évalué à partir des certificats de décès, est de 1 à 2 décès pour 100 000 habitants. Le ratio standardisé de mortalité chez les patients épileptiques est 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale, toutes épilepsies confondues.

La mort des patients peut être provoquée par des causes directes de l'étiologie de l'épilepsie telles que l'alcoolisme, une tumeur, des accidents vasculaires cérébraux..., ou par des causes indirectement liées à leur pathologie : asphyxie, traumatisme crânien, noyade... Le risque de mort subite chez les épileptiques serait 33 fois supérieur à celui de la population générale. Les causes de la mort sont souvent difficiles à établir.

5. Pronostic [8, 9]

Le pronostic général de l'épilepsie, tous syndromes confondus, est satisfaisant. On peut classer en quatre groupes les patients :

- le premier groupe (**épilepsies spontanément bénignes**) est **d'excellent pronostic**. L'épilepsie rentre toujours en rémission spontanée, les crises sont limitées à quelques épisodes. Si un traitement est prescrit, les doses efficaces seront faibles, l'arrêt du traitement sera possible par la suite. Ce groupe comprend 20 à 30% des patients.
- le second groupe (**épilepsies pharmacosensibles**) est aussi de **bon pronostic**. Un traitement adapté permet aux patients d'obtenir une rémission permanente. Au bout de quelques années l'arrêt définitif du traitement peut être envisagé sans rechute. Il est difficile de déterminer si les antiépileptiques jouent un rôle curatif ou s'ils contrôlent simplement les crises jusqu'à la guérison. Cette catégorie concernerait 30 à 40% des patients.
- le troisième groupe (**épilepsies pharmacodépendantes**) est de **pronostic plus réservé**. La maladie ne semble pas guérir spontanément, le traitement ne hâte pas la rémission spontanée. Il semble que la thérapeutique contrôle seulement les crises et son arrêt favorise les rechutes. Les médicaments doivent donc être pris pendant plusieurs décennies, voir toute la vie. Dix à 20% des patients appartiennent à ce groupe.
- le quatrième groupe (**épilepsies pharmacorésistantes**) est de **mauvais pronostic**. L'épilepsie est sévère en raison de sa chronicité et de sa résistance au traitement souvent conduit en polythérapie. Dans certaines épilepsies partielles, on peut avoir recours à la chirurgie curative, les autres entités (épilepsies partielles inopérables, épilepsies généralisées) ont un pronostic défavorable. Les explorations et l'examen neurologique peuvent montrer des perturbations cérébrales diffuses. Des troubles de la personnalité, parfois associés à une détérioration intellectuelle sont fréquents. Moins de 20% des patients entrent dans cette catégorie.

6. Coût des épilepsies [10, 11]

L'épilepsie est un problème majeur de santé publique. L'évaluation de son coût est difficile à réaliser. En économie de santé, la méthode la plus utilisée pour évaluer le coût d'une maladie consiste à multiplier la prévalence de l'affection par le coût moyen individuel de la prise en charge. Ce dernier est la somme des coûts directs médicaux et non médicaux et des coûts indirects.

Les **coûts médicaux** incluent les coûts cumulés des consultations, des hospitalisations, des explorations diagnostiques, des traitements, des examens de

surveillance et aussi si nécessaire les coûts d'un bilan préchirurgical ou d'une intervention chirurgicale.

Les **coûts non médicaux** comprennent surtout les dépenses d'ordre social comme les coûts de prise en charge institutionnelle, d'aménagement du cadre de vie, des transports ainsi que les coûts supportés par l'entourage par exemple les frais de garde...

Les **coûts indirects**, difficiles à évaluer, rendent compte de la majorité des frais engagés. Ils résultent de la perte de revenus par arrêt de travail, chômage, diminution de la productivité et surmorbidity.

Dans une publication de 2006, le coût total de l'épilepsie est évalué à 15.546 milliards d'euros en Europe (dont 2.752 pour les coûts médicaux, 4.240 pour les coûts non médicaux et 8.554 pour les coûts indirects).

Le coût moyen par patient par an serait, en 2004, de 6559 euros en France contre un coût moyen européen de 5352 euros.

III- Classification des épilepsies [12, 13]

1. Historique des classifications

Depuis l'Antiquité, des classifications des crises épileptiques ont été proposées. Avec l'utilisation de l'EEG dans les années 50, on a pu établir des corrélations électro-cliniques et mieux individualiser certains tableaux sémiologiques.

En 1969, Henri Gastaut a proposé une classification électroclinique des crises épileptiques. Cette classification a permis une uniformisation des termes, une comparaison plus aisée des cas, une amélioration des méthodes d'évaluation des thérapeutiques. Cette première classification n'était pas seulement clinique, elle était fondée aussi sur une approche anatomique, étiologique et tenait compte de l'âge de survenue des crises.

En 1981, la LICE (Ligue Internationale Contre l'Epilepsie) propose une première révision de la classification puisque de nouveaux moyens diagnostiques sont utilisés comme l'enregistrement vidéo au laboratoire, l'EEG ambulatoire et de longue durée. Cette classification était très largement orientée sur la clinique et l'EEG ictal et interictal, d'où son nom de classification électroclinique des crises épileptiques[14]. C'est également dans cette classification qu'est introduite la notion d'altération du contact et de la conscience, ce qui permet de distinguer une crise partielle simple d'une crise partielle complexe.

En 1985, la définition du syndrome épileptique a été officiellement posée par la LICE dans la première révision de la classification des épilepsies [15]. Le syndrome épileptique a été défini comme « un ensemble de signes et de symptômes survenant constamment ensemble ». Il a été souligné l'intérêt clinique d'introduire et de définir le syndrome épileptique : « un syndrome épileptique, à l'inverse de l'épilepsie, n'a pas une étiologie unique et donc par conséquent il existe souvent une hétérogénéité pronostique ». Cette nouvelle classification était définie comme le prolongement et le complément de la classification de 1981. Elle a également introduit le concept des épilepsies et syndromes épileptiques dont le caractère focal ou généralisé est difficile à déterminer.

En 1989, une révision de cette classification de 1985 a été réalisée par la LICE, c'est la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques [16]. La notion d'épilepsie cryptogénique est introduite ainsi que les concepts de processus évolutifs syndromiques (c'est-à-dire le passage d'un syndrome à un autre au cours de la vie pour un patient donné), les limites des syndromes spéciaux ont aussi été clarifiées dans cette classification.

Ces classifications de 1981 et 1989 n'ont pas été réévaluées officiellement depuis et sont donc toujours d'actualité.

Cependant en 1993, la commission d'épidémiologie de la LICE a proposé une nouvelle classification simplifiée des maladies épileptiques en utilisant comme fil conducteur les facteurs de risque pouvant provoquer des crises d'épilepsie car la LICE avait constaté une mauvaise utilisation ou la non-utilisation des classifications précédentes dans les études épidémiologiques. En effet, cette classification de 1993 [5] permet aux non-spécialistes de ne pas trop s'attarder sur l'aspect symptomatologique de l'épilepsie, qui peut paraître confus et est difficile à enseigner aux non-neurologues, et de se concentrer plus sur l'axe étiopathogénique pour évaluer la prise en charge et le pronostic.

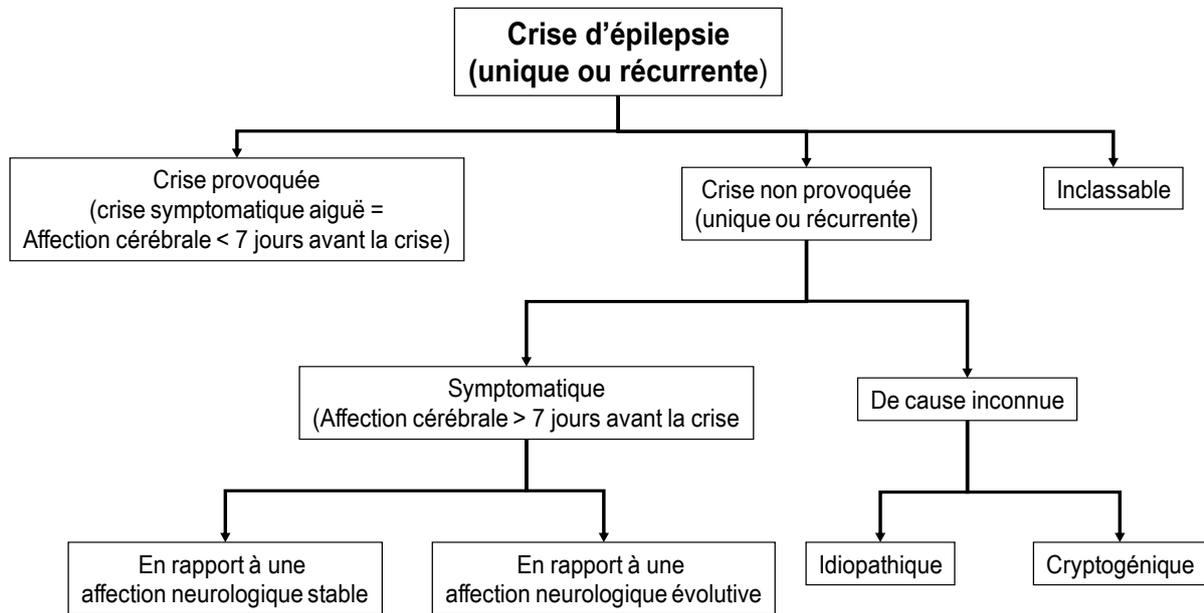


Figure 3 : Classification des crises d'épilepsie proposée par la commission épidémiologique de la LICE en 1993 [12]

2. Classifications actuelles [12, 13]

La classification des maladies épileptiques repose donc sur l'utilisation de ces deux classifications distinctes mais complémentaires car l'une ne peut être utilisée sans se référer à l'autre.

a) Classification de 1981

La classification de 1981 est une classification électroclinique des crises d'épilepsie. Elle sépare les crises généralisées, des crises partielles et inclassables (voir tableau 2). Le clinicien va donc analyser les signes présentés par le patient pendant la crise d'épilepsie afin d'essayer de corréler ses observations avec les définitions cliniques de la classification des crises d'épilepsie. Dans un second temps, les symptômes seront confrontés aux données EEG critiques et intercritiques. Ensuite, le clinicien pourra se référer à la classification clinique et encéphalographique des crises d'épilepsie de 1981.

Crises généralisées

- Absences

- Absences
- Absences atypiques

-Crises myocloniques

-Crises cloniques

-Crises toniques

-Crises tonicocloniques

-Crises atoniques

Crises partielles

- Crises partielles simples

- Avec signes moteurs
- Avec signes somatosensitifs ou sensoriels
- Avec signes végétatifs
- Avec signes psychiques

-Crises partielles complexes

- Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
- Avec troubles de la conscience dès le début de la crise accompagnée ou non d'automatismes

-Crises partielles secondairement généralisées

- Crises partielles simples secondairement généralisées
- Crises partielles complexes secondairement généralisées
- Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire.

Crises non classées

Tableau 2 : Classification internationale des crises d'épilepsie (1981) [13]

b) Classification de 1989

La classification de 1989 catégorise les épilepsies et les syndromes épileptiques. Après une première approche avec la classification des crises d'épilepsie de 1981, on prend en compte les signes neurologiques et extra-neurologiques durant et en dehors de la crise d'épilepsie, l'âge du patient, les antécédents personnels et familiaux, les données de l'imagerie cérébrale... Ces éléments serviront à déterminer s'il existe une épilepsie ou un syndrome épileptique spécifique donné sous jacent aux crises survenues. En effet, il est rare que la crise d'épilepsie, prise en compte seule, permette de connaître l'étiologie sous-jacente et donc d'avoir une attitude thérapeutique et une évaluation pronostique précise.

L'approche à la fois clinique et paraclinique va pouvoir aider à identifier un ensemble de données qui crée un tableau « anatomo-électro-clinique » spécifique. Ce tableau va alors représenter une épilepsie ou un syndrome clinique que l'on va essayer d'individualiser grâce à la classification de 1989 (voir annexe 1). Il faut toujours garder à l'esprit qu'un même type de crises d'épilepsie peut se rencontrer dans différents types d'épilepsie ou de syndromes épileptiques. Par exemple, on peut rencontrer des crises myocloniques dans l'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson, l'épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, l'épilepsie avec absences myocloniques, l'épilepsie myoclonique juvénile, les encéphalopathies myocloniques précoces... A l'inverse une épilepsie ou un syndrome épileptique peut s'exprimer par différents types de crises d'épilepsies. L'épilepsie-absence de l'adolescent, par exemple, peut s'exprimer par des crises généralisées de type absence typique, les plus fréquentes, mais aussi par des crises myocloniques ou tonicocloniques.

La classification actuelle est donc articulée sur deux niveaux :

- un premier niveau ou axe dit symptomatologique qui distingue les épilepsies ou syndromes épileptiques généralisés des épilepsies ou syndromes épileptiques partiels définis dans la classification clinique et EEG des crises de 1981.
- le second niveau ou axe dit étiopathogénique qui distingue les épilepsies dites idiopathiques (sans lésion cérébrale décelable, elles sont souvent liées à une « prédisposition héréditaire » avec un âge de début et de fin déterminé) de celles dites symptomatiques (une lésion cérébrale a été décelée) ou encore cryptogéniques (dont la cause est cachée ou non déterminée, et qui ne correspondent pas aux deux types précédents).

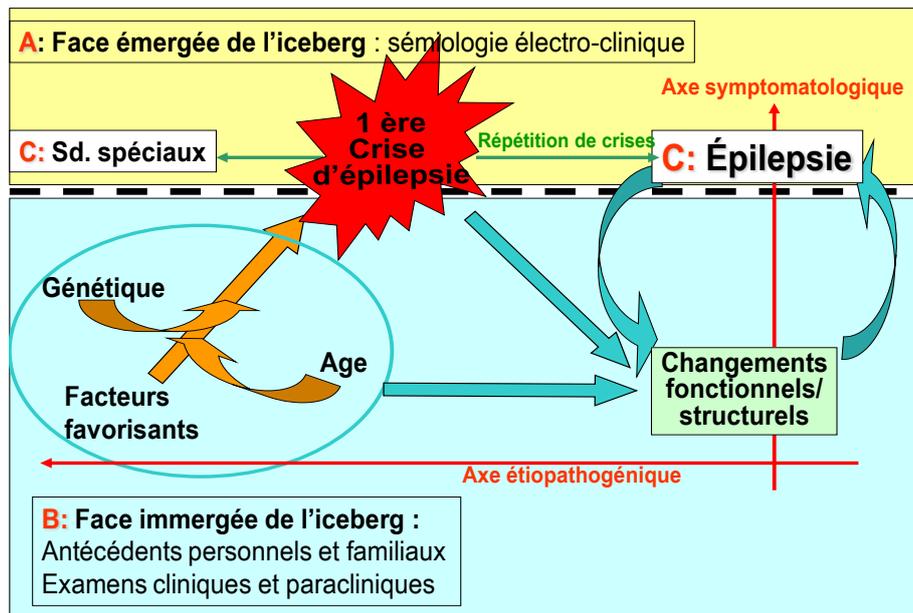


Figure 4 : Epileptogénèse et stratégie diagnostique et thérapeutique [12]

A: 1ère étape : Face émergée de l'iceberg : tout commence par une première crise d'épilepsie qui sera caractérisée par sa présentation clinique (et si possible EEG) et sa correspondance suivant la classification clinique et électroencéphalographique des crises d'épilepsie de 1981.

B: 2ème étape : La face immergée de l'iceberg sera explorée par l'interrogatoire (antécédents personnels et familiaux, recherche de signes cliniques antérieurs faisant évoquer d'autres crises d'épilepsie non diagnostiquées), par un bilan paraclinique (biologique, autres EEG, imagerie cérébrale morphologique voire fonctionnelle).

C: 3ème étape : Définir si on est en présence d'une crise provoquée symptomatique aiguë ou d'une maladie épileptique. Si on se trouve dans cette dernière hypothèse, il va falloir essayer de classer cette dernière suivant la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques de 1989 en se basant à la fois sur l'axe symptomatologique et sur l'axe étiopathogénique. La caractérisation d'une crise d'épilepsie et d'une épilepsie est indispensable pour avoir une attitude thérapeutique adaptée et évaluer le pronostic. Néanmoins pour la majorité des syndromes épileptiques, les étiologies associées sont souvent variées entraînant donc une hétérogénéité pronostique.

c) Réflexions sur une nouvelle classification [17] [2']

Les classifications de 1981 et 1989 reposent surtout sur une observation clinique. Elles provoquent des critiques car elles sont jugées par certains peu scientifique, pas assez systématique et essentiellement basées sur la qualité, l'expérience et la perspicacité de l'observateur.

La commission de classification et de terminologie de la LICE continue son travail de réflexions sur d'éventuels changements à apporter à ces classifications. Elle est confrontée à différents problèmes notamment celui de proposer une nouvelle classification qui conviendrait à tous (cliniciens, épidémiologistes, scientifiques...).

Une première constatation des réflexions de cette commission est l'inadaptation du système bi-axial de la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques de 1989. Il semble nécessaire d'avoir un système qui puisse englober tous les niveaux d'informations et qui soit dynamique, flexible, évolutif. Il faut une approche plus interactive pour pouvoir répondre aux besoins de chaque utilisateur potentiel.

En juillet 2009, un rapport de la commission de la LICE redéfinit certaines terminologies et concepts pour l'organisation des épilepsies, puisque les connaissances sur l'épilepsie ont évoluées (génétique...) (Annexe 3). Une nouvelle approche pour la classification des épilepsies se met progressivement en place. Elle se basera sur une analyse sur plusieurs axes lors de la prise en charge de chaque patient que l'on peut résumer ainsi :

Axe 0 : âge de début

Axe 1 : Phénoménologie clinique

Axe2 : Type de crises reconnues (à partir de la liste des crises d'épilepsie proposée par la Taskforce de la LICE)

Axe 3 : Syndromes électro-cliniques (à partir de la liste actualisée proposée par la Task Force de la LICE)

Axe 4 : Etiologies

Axe 5 : Conséquences de la maladie (handicap...)

IV- Etiologies [18]

Les étiologies des épilepsies sont très variées et peuvent rester parfois inconnues, ceci est dû aux limites des techniques diagnostiques actuelles. Il ressort néanmoins aujourd'hui qu'il existe des facteurs génétiques et des facteurs acquis à l'origine des épilepsies.

La classification internationale des syndromes épileptiques distingue jusqu'en 2009, sur une base étiopathogénique, les épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques. Nous resterons sur cette distinction dans la suite de cette thèse, la nouvelle proposition de classification de 2009 n'étant pas encore unanimement reconnue et validée.

Les épilepsies idiopathiques, se définissent par une prédisposition génétique réelle ou présumée. Le début des manifestations critiques des épilepsies idiopathiques est âge-dépendant, en lien étroit avec le niveau de maturation du cerveau.

Les épilepsies symptomatiques sont dues à une affection du système nerveux central (lésion structurelle, maladie métabolique, génétique...) qui est mise en évidence par des examens paracliniques.

Les épilepsies cryptogéniques sont définies par l'absence de toute étiologie clairement identifiée.

Il est par ailleurs fréquent de constater la survenue de crises isolées situationnelles à une agression cérébrale ou systémique aiguë dite crises épileptiques symptomatiques aiguës.

1. Facteurs génétiques

Environ 40% des épilepsies sont dues à l'intervention de facteurs génétiques. On distingue plusieurs groupes d'épilepsies génétiques : les épilepsies associées à des syndromes caractérisés par des anomalies chromosomiques décelables par analyse cytogénétique, les épilepsies entrant dans le cadre de syndromes complexes (épilepsies myocloniques progressives, syndromes neurocutanés...) et enfin les épilepsies idiopathiques vraies parfois monogéniques mais le plus souvent polygéniques (la coopération de plusieurs gènes semblant être nécessaire pour l'apparition du phénotype mais ils sont pour l'instant inconnus).

a) Anomalies chromosomiques et épilepsie

Les **anomalies chromosomiques** responsables d'un retard mental sont dominées par la trisomie 21 et le syndrome de l'X fragile. Dans la trisomie 21, la prévalence de l'épilepsie augmente avec l'âge. Dans le syndrome de l'X fragile (locus Xq27.3), cause génétique la plus fréquente de retard mental transmissible, un quart des patients présente une épilepsie. D'autres anomalies plus rares s'accompagnent presque constamment d'une épilepsie : le syndrome d'Angelman (monosomie partielle 15q11), la monosomie partielle 4p, la trisomie 12p, le syndrome du chromosome 20 en anneau. Dans ce dernier cas, syndrome dysmorphique et retard mental sont modestes ou absents, tandis que l'épilepsie est constante et comporte typiquement des états de mal non convulsifs à expression confusionnelle récurrents.

Le diagnostic d'anomalies chromosomiques, évoqué devant l'association d'un retard et d'une expression phénotypique plus ou moins spécifique, doit être établi par un caryotype standard et éventuellement complété par une analyse chromosomique en haute résolution ou par des techniques sophistiquées de biologie moléculaire.

b) Syndromes épileptiques se transmettant selon un mode mendélien

Plus de 150 maladies génétiquement déterminées comportent parmi leurs signes cardinaux des crises d'épilepsie. Le mode de transmission de ces maladies neurologiques avec épilepsie peut procéder d'une **hérédité mendélienne autosomale dominante ou récessive**. Ce groupe représente moins de 1% de l'ensemble des épilepsies. Il comprend certains syndromes neurocutanés, les épilepsies myocloniques progressives ainsi qu'un grand nombre de maladies métaboliques.

c) Syndromes épileptiques se transmettant selon une hérédité plurifactorielle

Dans la plupart des syndromes de l'épilepsie idiopathique, l'hérédité est multifactorielle. La survenue de crises récurrentes ou spontanées est gouvernée par la **coopération de plusieurs gènes distincts et de facteurs environnementaux**. L'analyse génétique est plus difficile pour ce groupe que pour le précédent, néanmoins, des progrès ont été effectués. On pense que certaines familles d'épilepsies généralisées idiopathiques pourraient être liées au chromosome 8 (8q24) [19]. Deux gènes majeurs de susceptibilité à

l'épilepsie myoclonique juvénile pourraient être présents sur le bras court du chromosome 6 (6p21.2-p11) [20] et sur le bras long du chromosome 15 (15q14) [21].

L'hétérogénéité génétique est importante puisque plusieurs mutations d'un même gène peuvent entraîner des syndromes épileptiques différents, alors que des mutations de gènes différents peuvent induire un même syndrome épileptique.

Des facteurs génétiques sont indiscutablement présents dans les épilepsies partielles cryptogéniques ou symptomatiques. L'importance de ces facteurs est difficile à évaluer en raison de l'hétérogénéité de ces groupes.

D'autres modes de transmission sont possibles, comme une hérédité maternelle ou une hérédité familiale liée au sexe.

Dans la figure ci-dessous, sont représentés les canaux ioniques qui sont impliqués dans les formes autosomiques dominantes d'épilepsies idiopathiques :

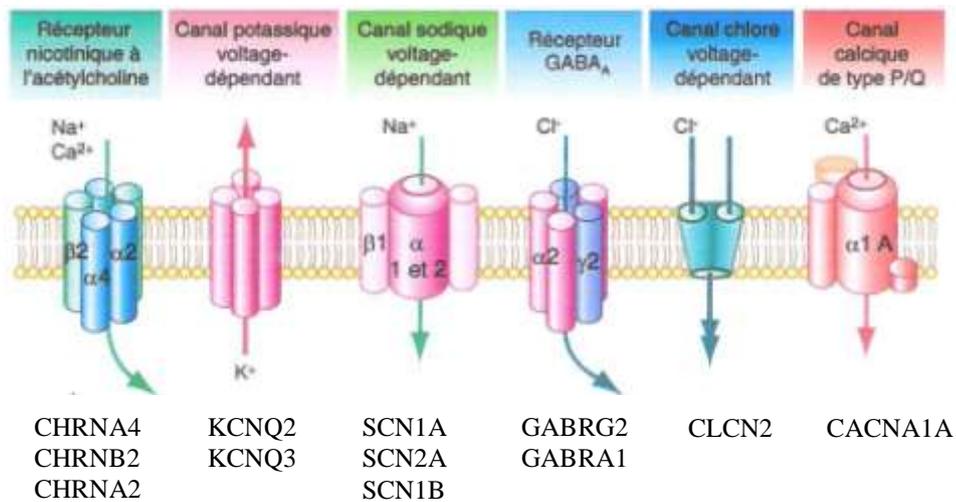


Figure 5 : représentation des canaux ioniques dont les gènes correspondants sont impliqués dans les formes autosomiques dominantes d'épilepsies idiopathiques [22, 23]

CHRNA4/CHRNB2/CHRNA2 : sous-unités $\alpha4/\beta2/\alpha2$ du récepteur nicotinique à l'acétylcholine

KCNQ2/KCNQ3 : sous-unités de canaux potassiques

SCN1A/SCN2A/SCN1B : sous-unités $\beta1/\alpha1/\alpha2$ du canal sodique voltage dépendant

GABRG2/GABRA1 : sous-unités $\gamma2/\alpha1$ du récepteur GABA_A

CLCN2 : canal chlore voltage dépendant CIC2

CACNA1A : sous-unité $\alpha1$ du canal calcique de type P/Q

Pathologies familiales	Mode de transmission	Gènes et loci
Convulsions néonatales familiales bénignes	Autosomique dominant	Gènes des canaux potassiques voltage-dépendants : Le plus souvent KCNQ2, rarement KCNQ3 Autre locus suspecté sur le chromosome 5
EGI hétérogènes	Autosomique dominant	Gène CLCN2 (3q36) du canal chlore voltage-dépendant CIC2
EMJ familiales pures	Autosomique dominant	Gène GABRA1 (5q34) de la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur GABAa Gène EFHC1 (6p12) de la myoclonine-1
Epilepsies-absences	Rares cas sporadiques ou familiaux	Gène CACNA1A (19p) de la sous-unité $\alpha 1$ du canal calcique de type P/Q
Epilepsie myoclonique de l'adulte ou tremblement myoclonique cortical familial avec épilepsie	Autosomique dominant	8q23 (gène non identifié) 2p11 (gène non identifié) Autre locus suspecté

EGI : épilepsie généralisée idiopathique ; EMJ : épilepsie myoclonique juvénile

Tableau 3 : Caractéristiques génétiques des formes familiales d'épilepsies généralisées idiopathiques [22]

2. Facteurs acquis [18]

a) Facteurs périnataux et postnataux

Les facteurs périnataux (de 28 semaines d'aménorrhées à 7 jours post-terme) sont très variés. La part des facteurs postnataux a largement diminué en raison des progrès de l'obstétrique et de la périnatalogie.

Les crises d'épilepsie s'expriment précocement lorsque les lésions cérébrales sont sévères, et à l'inverse lorsque les lésions sont plus discrètes, la survenue d'une épilepsie tardive à l'âge adulte est possible.

Parmi les causes prénatales, on peut citer les accidents vasculaires cérébraux, les infections du système nerveux central (toxoplasmose, cytomégalovirus...), et les intoxications médicamenteuses materno-fœtales.

Pendant la période néonatale (de la naissance à 28 jours), on retrouve surtout des encéphalopathies ischémiques et hypoxiques, des hémorragies intracrâniennes spontanées, des contusions cérébrales, des infections cérébro-méningées bactériennes (listériose, infection à *Haemophilus*) ou virales (herpès), et des troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hyperammoniémie...).

b) Anomalies du développement cortical

Ces anomalies constituent une cause importante d'épilepsie pharmacorésistante. L'intérêt pour ces affections s'est considérablement accru depuis la généralisation de l'IRM_C (imagerie à résonance magnétique cérébrale), qui permet un diagnostic précoce. Elles entraînent souvent une épilepsie, inconstante, de gravité très variable, et qui peut débiter à tout âge. Selon le type de la malformation, on retrouve ou non un retard mental, des signes neurologiques diffus ou focaux, des antécédents familiaux. Au plan étiopathogénique, certaines anomalies du développement cortical sont dues à des troubles de la prolifération ou de la migration neuronale sous-tendus par des facteurs génétiques (ex : lissencéphalies, hétérotopies en bande). D'autres sont en rapport avec une prolifération neuronale et gliale anormale (ex : hémimégalencéphalie).

c) Lésions cicatricielles

Les lésions cicatricielles sont dominées par la sclérose hippocampique, fondement neuropathologique essentiel du syndrome épileptique de la face mésiale temporale. Ce syndrome rend compte chez l'adulte d'un nombre important d'épilepsies temporales internes pharmacorésistantes. La sclérose hippocampique traduit une déperdition neuronale avec gliose des structures hippocampiques. Il n'est pas actuellement établi si cet aspect est la cause ou la conséquence de certaines convulsions fébriles compliquées de la petite enfance.

d) Maladies infectieuses

Chez les enfants de moins de 5 ans, les affections fébriles extra-cérébrales (infections virales des voies aérodigestives supérieures, fièvre éruptives), peuvent entraîner, sous l'influence d'une prédisposition génétique, des convulsions fébriles. Elles sont souvent d'excellent pronostic.

Les infections du SNC (système nerveux central) peuvent provoquer à tout âge des

crises et une épilepsie ultérieure. Les infections parenchymateuses (encéphalites virales, méningo-encéphalites bactériennes, abcès cérébraux) sont particulièrement épileptogènes.

e) Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales sont très rares chez l'enfant et l'adolescent, elles représentent par contre à 10 à 15% des épilepsies de l'adulte.

f) Traumatismes crâniens

Il est connu depuis l'Antiquité que les traumatismes crâniens peuvent donner suite à des crises d'épilepsie. La dynamique des crises est variable. Les crises post-traumatiques précoces peuvent survenir dans la semaine qui suit le traumatisme crânien et sont d'autant plus fréquentes que le traumatisme a été sévère. Ces crises, sensibles au traitement prophylactique par phénytoïne ou fosphénytoïne, ne se répètent pas obligatoirement, ce qui implique de réévaluer à distance le traitement antiépileptique prescrit en urgence. Les crises d'épilepsie tardives se manifestent au-delà de la première semaine.

On peut ici introduire la différence entre les mécanismes d'ictogénèse et d'épileptogénèse [24]. En effet, il faut différencier les processus conduisant à une activité épileptique : d'une part, les modifications tissulaires/neuronales pouvant faire le «lit» de décharges épileptiques l'**épileptogénèse**, et d'autre part l'**ictogénèse** qui est le développement d'une activité ictale qui peut être transitoire et unique à partir de l'activité neuronale de base issue d'un tissu sain ou anormal.

Les crises post-traumatiques précoces sont liées à un phénomène transitoire (lié à l'inflammation et à l'œdème) déstabilisant transitoirement l'environnement neuronal.

L'épilepsie post-traumatique (répétitions de crises d'épilepsie après la première semaine post-traumatique) est rare, puisque seul 1/3 des patients ayant eu une plaie crânio-cérébrale développe cette épilepsie. Elle répond à un phénomène épileptogénique mis en place après « l'agression cérébrale » (cicatrices). Dans 70% des cas, l'épilepsie s'installe moins de 2 ans après le traumatisme crânien. A long terme, la moitié des patients finira par guérir de leur épilepsie[18].

g) Maladies cérébro-vasculaires

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) provoquent des cicatrices corticales séquellaires (épileptogénèse) qui constituent une des étiologies les plus fréquentes des épilepsies du sujet âgé.

Des crises partielles simples peuvent parfois précéder la constitution d'un AVC ischémique, elles sont appelées crises précurives. Les crises contemporaines de l'installation de l'AVC sont plus fréquentes lors d'hématomes intracérébraux et des thrombophlébites cérébrales (ictogénèse).

Lorsque l'épilepsie survient dans les suites d'un AVC constitué, elle s'installe dans un délai qui est en moyenne de 2 ans.

Les éléments de la clinique et surtout celles de l'imagerie peuvent plus ou moins facilement donner la cause de l'épilepsie (corrélations anatomo-cliniques).

Les maladies cérébro-vasculaires telles que les malformations artério-veineuses, angiomateuses, les anévrismes, les angiomes caverneux peuvent aussi provoquer des crises d'épilepsie.

h) Facteurs toxiques, médicamenteux et métaboliques

Ces facteurs sont impliqués dans le déterminisme de crises isolées, liés à un contexte ictogène transitoire.

Les médicaments psychotropes ainsi que l'alcool peuvent déclencher des crises par imprégnation chronique, par surdosage ou par sevrage. (Voir annexe 2). Au niveau des facteurs métaboliques, on retiendra que les hyponatrémies, les hypocalcémies et les hypoglycémies sont particulièrement épileptogènes.

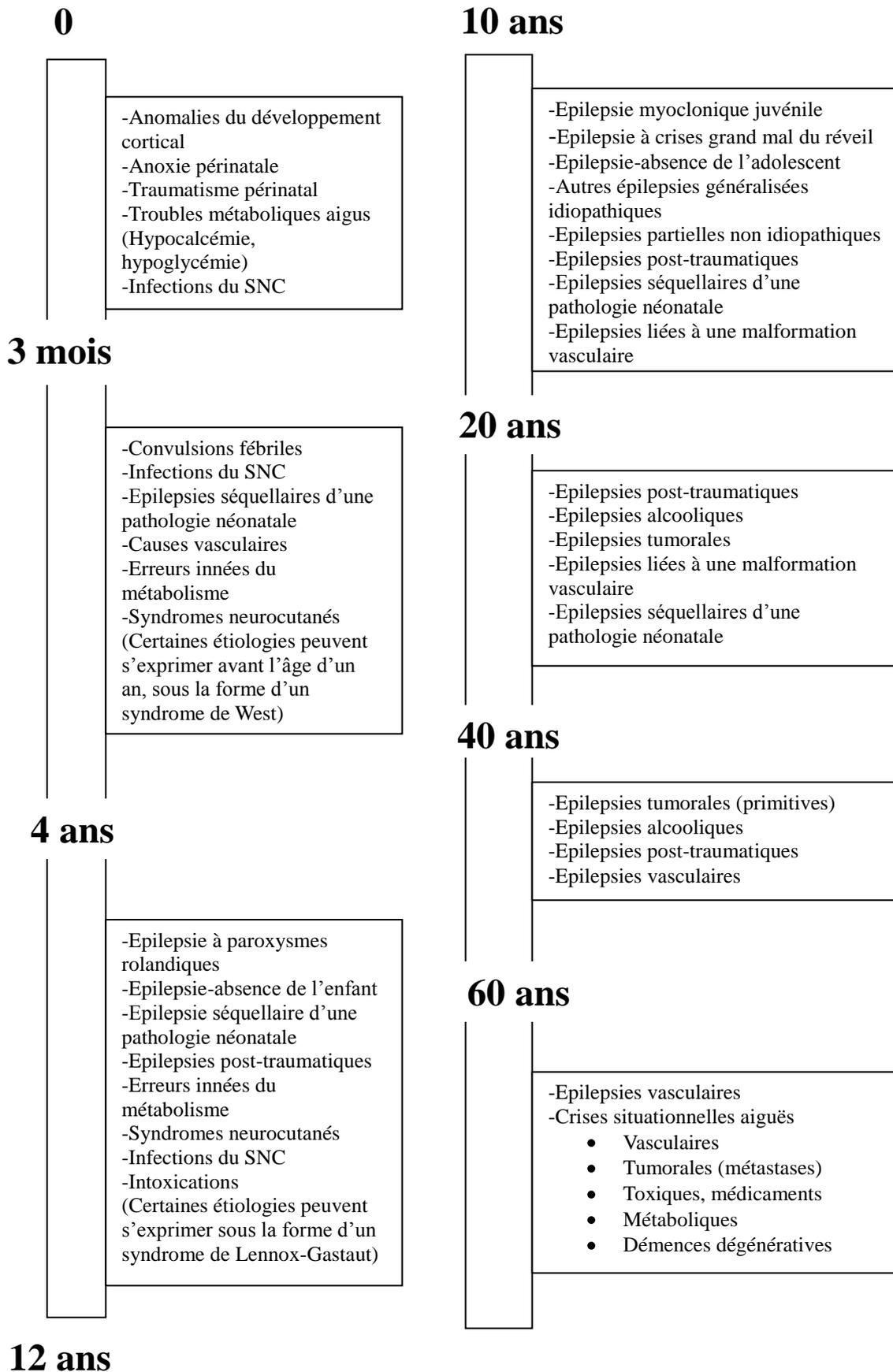


Figure 6 : Principales étiologies en fonction de l'âge [18]

3. Facteurs non spécifiques favorisant les crises épileptiques [24, 25]

a) Le sommeil

Le sommeil est très important pour les patients épileptiques. En effet, une privation de sommeil favorise l'apparition des crises, quelque soit le type d'épilepsie. Cette privation de sommeil est d'ailleurs utilisée en laboratoire d'EEG afin d'augmenter la probabilité de relever des événements cliniques ou électriques pertinents.

Certaines épilepsies sont plus sensibles au manque de sommeil, comme les épilepsies généralisées idiopathiques.

Il est donc important pour les patients épileptiques d'avoir une bonne hygiène de vie avec un temps de sommeil régulier. Il faut calculer un minimum d'heures de sommeil à répartir dans la journée si besoin.

Il existe aussi des épilepsies qui n'apparaissent que pendant le sommeil, c'est le cas de l'épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent, certaines épilepsies partielles frontales.

b) La photosensibilité

La photosensibilité est définie par le déclenchement de crises ou d'anomalies paroxystiques sur l'EEG à la suite d'une stimulation lumineuse intermittente. On retrouve une photosensibilité chez environ 5% des patients épileptiques [26]. Il n'existe pas une épilepsie photosensible mais des syndromes épileptiques avec photosensibilité. On retrouve ces stimulations lumineuses intermittentes dans la vie quotidienne : la télévision, les jeux vidéo, les stroboscopes, parfois même la lumière naturelle entre les arbres, qui provoquent des crises d'épilepsie chez certains patients.

Pour la télévision, il est recommandé d'utiliser un écran fonctionnant avec une fréquence d'échantillonnage minimum de 100 Hz plutôt qu'une fréquence de 50 Hz, la distance joue aussi un rôle important (plus on est près de l'écran plus il y a de risque de manifestations épileptiques). On peut aussi mettre une protection par le port de verre coloré bleu pour les sujets les plus photosensibles [26].

c) L'hyperpnée

L'hyperpnée provoquée est l'augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires au repos, elle n'a pas de lien avec un effort physique pour lequel l'hyperpnée est un mécanisme adaptateur. L'hyperpnée facilite l'apparition d'une activité épileptique. Elle est d'ailleurs utilisée comme épreuve de sensibilisation au cours de l'EEG. Il est probable que les modifications métaboliques induites (alcalose et hypocapnie) jouent un rôle majeur dans la survenue de crises épileptiques par modification de l'environnement neuronal (ictogénèse).

d) Le stress

En ce qui concerne les émotions, il est difficile de corréler des émotions violentes, des situations de stress ou des perturbations affectives à des crises d'épilepsie. Plus de la moitié des patients mentionnent une période de stress précédent la survenue d'une crise. Cependant, les périodes de relâchement, de détente après un stress, constituent également un facteur favorisant pour un grand nombre de patients. Il est possible que stress aigu ou stress chronique interviennent de manière différente sur la vulnérabilité aux crises d'épilepsie.

V- Physiopathologie

Les crises épileptiques sont la traduction d'une décharge auto-entretenu qui intéresse un certain nombre de cellules nerveuses. Cette décharge est excessive, hypersynchrone et paroxystique. Le mécanisme fondamental qui est à la base de la décharge neuronale excessive n'est pas précisément connu, car il existe de nombreux mécanismes pouvant provoquer des crises d'épilepsie. Selon la localisation et la propagation de la décharge électrique, on aura cliniquement des crises épileptiques très différentes.

Comme toujours, la recherche en épileptologie s'appuie sur un certain nombre de modèles animaux, sur des observations et des épreuves qui permettent d'en tirer des connaissances utiles pour la compréhension de l'épilepsie humaine.

On a pu établir ainsi une liste de mécanismes de l'épileptogénèse parmi lesquels on retient l'augmentation de la transmission synaptique excitatrice, ou au contraire la réduction de la transmission synaptique inhibitrice, ainsi que la modification des propriétés des canaux membranaires, les troubles de la transmission non synaptique et des réseaux neuronaux.

1. Les canaux ioniques [27]

L'excitabilité neuronale est un phénomène complexe sur lequel influent de nombreux processus. L'un des préalables à l'excitabilité neuronale est l'établissement du potentiel de membrane. La répartition des charges électriques entre l'intérieur et l'extérieur des neurones est inégale. Le compartiment intracellulaire est chargé négativement par rapport à l'extérieur. Cette répartition dépend de deux facteurs, la perméabilité sélective et contrôlée de la membrane plasmatique à certains ions et le pompage actif d'ions à travers celle-ci. La bicouche lipidique de la membrane plasmatique, hydrophobe, est quasiment imperméable aux ions. C'est donc la présence de canaux ioniques et de protéines transmembranaires facilitant la diffusion des ions à travers la membrane qui jouent un rôle dans la répartition des charges ioniques.

Le potentiel d'action permet la propagation rapide de l'information le long des neurones sur de longues distances. Il dépend d'une succession de changements de la perméabilité membranaire à différents ions, impliquant des canaux ioniques voltage-dépendants.

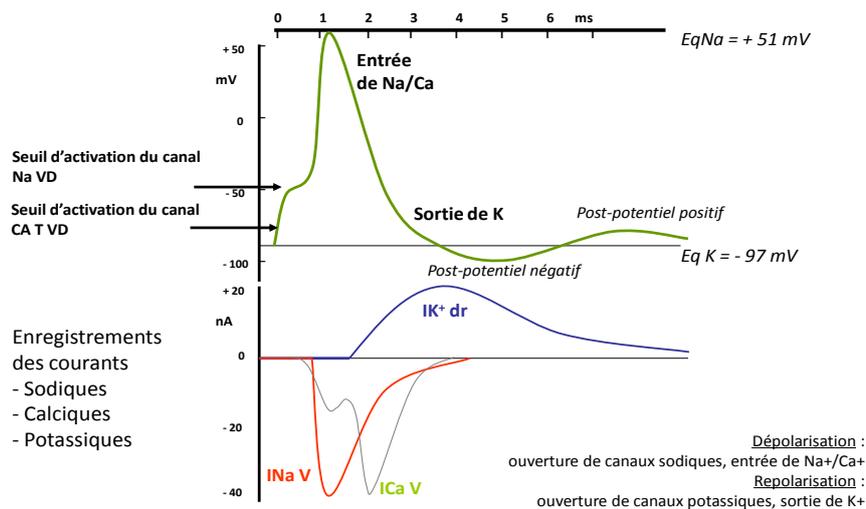


Figure 7: Genèse du potentiel d'action

Les canaux sodiques voltage-dépendants sont constitués d'une sous-unité principale α et de deux sous-unités β , ils sont responsables de l'initiation du potentiel d'action. Lorsque la membrane est dépolarisée au-delà d'un certain seuil, un changement de conformation de ces canaux se produit, ce qui les ouvre et augmente la perméabilité membranaire au sodium. Ce dernier entre dans la cellule en suivant son gradient électrochimique : c'est la phase ascendante du potentiel d'action. L'entrée du sodium dans le neurone est limitée par l'inactivation des canaux sodiques, qui survient quelques millisecondes après leur ouverture. Cette inactivation se révèle très importante car elle limite la probabilité de produire des décharges répétitives et vise donc à réduire l'excitabilité. Certains antiépileptiques favorisent l'inactivation de ces canaux et bloquent donc sélectivement les décharges répétitives.

Les canaux calciques présentent une grande homologie de structure avec les canaux sodium et s'ouvrent aussi en réponse à une dépolarisation. Les canaux calciques sont impliqués dans l'épilepsie, car ils sont présents dans de nombreux neurones et jouent un rôle déterminant dans l'excitabilité neuronale et dans la transmission synaptique. Les canaux calciques favorisent l'émergence de bouffées de potentiels d'action et concourent donc à augmenter l'excitabilité neuronale. Plusieurs mutations de ces canaux sont responsables de syndromes épileptiques (cf. Tableau3 et figure 6).

Les canaux potassium sont constitués de 4 sous-unités regroupées pour former un pore sélectif à l'ion potassium. Ils ont pour principal but de limiter l'excitabilité neuronale. Certains participent à la repolarisation du potentiel d'action et contrôlent donc la fréquence et le mode de décharge du neurone. On distingue deux grandes classes de canaux : ceux activés par le potentiel et ceux qui sont activés par les ions calcium ou les ions sodium. Les canaux K_{Ca} ou K_{Na} sont responsables des hyperpolarisations consécutives au potentiel d'action. Les mutations des canaux potassium induisent souvent une perte de fonction et sont donc rencontrées dans certaines épilepsies (cf. Tableau3 et figure 6).

Le canal perméable aux ions chlorure dépendant du potentiel est très largement distribué dans le système nerveux central. Il aurait un rôle essentiel dans le maintien de faibles concentrations intracellulaires en chlore, nécessaire à l'inhibition synaptique. L'ouverture du canal est dépendante du voltage et est également produite par les variations

de chlore intracellulaires. Certaines mutations induisent une perte de fonction du canal chlorure et sont supposées diminuer le gradient transmembranaire des ions chlorure qui est essentiel pour l'inhibition produite par l'ouverture des récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique). D'autres mutations altèrent les propriétés d'ouverture du canal et pourraient entraîner une dépolarisation membranaire et donc favoriser l'hyperexcitabilité des neurones (cf. Tableau 3 et figure 6).

Les canaux cationiques activés par hyperpolarisation ont des caractéristiques inhabituelles. Ils ressemblent structurellement à des canaux potassium mais sont perméables aux cations monovalents (sodium et potassium). Ils sont très largement distribués dans le cerveau, s'ouvrent en réponse à une hyperpolarisation et leur large perméabilité au sodium produit une dépolarisation de la membrane des neurones. Ils s'activent lentement mais ne s'inactivent pas lors de la prolongation de l'hyperpolarisation. A l'inverse, leur fermeture lors d'une dépolarisation supprime leur courant excitateur à mesure que l'on s'éloigne du potentiel de repos. Ces canaux contrôlent le déroulement temporel des potentiels synaptiques excitateurs et inhibiteurs en les atténuant. Leur implication dans l'épilepsie est certaine mais la perte ou le gain de fonction de ces canaux reste discuté.

En résumé, les canaux ioniques peuvent être invoqués dans l'émergence d'épilepsies. Certains dérèglements sont dus à la mutation d'un gène codant des canaux par gain ou par perte de fonction conduisant dans tous les cas à une augmentation de l'excitabilité neuronale. En complément, l'hyperexcitabilité neuronale pourrait également être acquise par des mécanismes pro-épileptiques visant à augmenter les courants excitateurs ou à diminuer les courants inhibiteurs. Et enfin, des mécanismes d'homéostasie régulant l'activité des canaux ioniques, peuvent subir des dérèglements qui pourraient être responsables de l'émergence d'épilepsies.

2. La théorie des neurotransmetteurs [28]

Les synapses entre les neurones permettent la transmission et l'intégration de l'information dans le système nerveux. Le neurotransmetteur permet de transmettre un signal d'un neurone présynaptique à un neurone postsynaptique. La dépolarisation engendrée par l'arrivée du potentiel d'action dans la terminaison nerveuse du neurone présynaptique provoque l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. L'entrée de calcium dans la

terminaison déclenche alors la fusion des vésicules contenant le neurotransmetteur avec la membrane plasmique et la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Le neurotransmetteur se lie alors à son récepteur postsynaptique et entraîne une modification de la perméabilité membranaire du neurone postsynaptique à certains ions. Cette modification peut être directe si le récepteur est partie intégrante d'un canal ionique dont il contrôle la probabilité d'ouverture (récepteurs ionotropes) ou elle peut passer par l'activation d'une cascade de transduction dans le neurone postsynaptique, résultant de la production de seconds messagers qui influenceront sur la probabilité d'ouverture de canaux ioniques (récepteurs métabotropes). L'intégration des signaux chimiques provenant de multiples neurones présynaptiques et l'interaction de ces signaux avec l'état préalable du neurone postsynaptique déterminent la production de potentiels d'action dans ce dernier et ainsi la poursuite du traitement de l'information. Il existe des transmissions excitatrices ou inhibitrices qui font varier le traitement de l'information. Elles jouent un rôle prépondérant dans l'épilepsie comme nous allons le voir ci-dessous.

a) La transmission synaptique excitatrice [29]

La majorité des synapses excitatrices du système nerveux central utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Il est formé au niveau de la synapse à partir du glucose et de la glutamine, et est recapturé dans la fente synaptique pour être dégradé en glutamine par la glutamine synthétase.

Il peut se lier à deux grands types de récepteurs ionotropes :

- le récepteur AMPA/kainate qui est couplé à un canal ionique perméable au sodium et au potassium. L'ouverture de ce canal entraîne l'entrée de sodium dans le neurone et par conséquent sa dépolarisation. L'activation de ces récepteurs permet une transmission excitatrice rapide.

- le récepteur NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) qui a deux particularités. Son canal est bloqué au repos par un ion magnésium qu'il faut débloquent par une dépolarisation préalable de la membrane pour que le canal soit fonctionnel. De plus, le canal ionique couplé au récepteur NMDA est perméable au calcium en plus du sodium et du potassium ; lors de l'ouverture du canal, le calcium qui pénètre dans le neurone fonctionne comme un second messager et influence de nombreuses fonctions synaptiques et cellulaires parmi lesquelles la plasticité synaptique à long terme. C'est la phase différée.

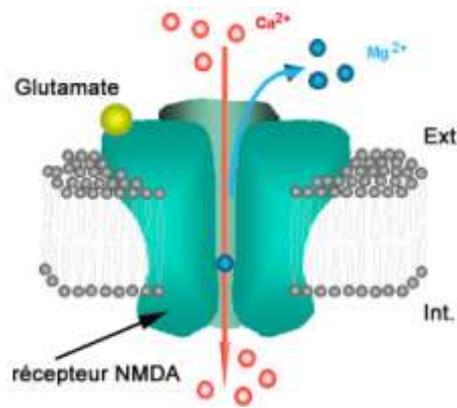


Figure 8 : Récepteur NMDA

Le glutamate peut aussi se lier à des récepteurs métabotropes.

L'administration systémique ou dans le système nerveux central d'agonistes glutamatergiques comme le kaïnate, à des animaux de laboratoire, déclenche des crises épileptiques. Au contraire, plusieurs antagonistes du glutamate ont montré des propriétés anticonvulsivantes dans des modèles animaux d'épilepsie.

Ainsi, différentes altérations de la neurotransmission glutamatergique amenant à une hyperexcitabilité neuronale ont été décrites dans différents contextes épileptogènes. A l'heure actuelle, aucune épilepsie génétique humaine résultant d'une altération primaire de la neurotransmission glutamatergique n'a encore été découverte.

b) La transmission synaptique inhibitrice [30]

La majorité des synapses inhibitrices du cerveau utilise le GABA comme neurotransmetteur, dans le tronc cérébral et la moelle épinière c'est la glycine qui joue ce rôle. La synthèse du GABA se fait à partir du glutamate par l'intervention d'une enzyme : la GAD (Acid Glutamic Décarboxylase). Le GABA est dégradé par la GABA-transaminase. Le GABA peut se lier à deux types de récepteurs :

- le récepteur GABA_A est un récepteur pentamérique constitué de cinq sous-unités polypeptidiques, couplé à un canal perméable à l'ion chlorure. La fixation du GABA sur la sous-unité β de ce récepteur entraîne l'ouverture du canal qui amène une entrée de chlore dans le neurone et par conséquent une hyperpolarisation donc un effet inhibiteur.

De nombreuses autres molécules peuvent se fixer sur ce récepteur, comme les benzodiazépines, les barbituriques, les stéroïdes. Les benzodiazépines en se fixant sur leur site au niveau du récepteur $GABA_A$ permettent d'augmenter la fréquence d'ouverture du canal (mécanisme dit « phasique »), les barbituriques, eux, en se fixant permettent d'augmenter le temps d'ouverture du canal (mécanisme dit « tonique »). Ces deux types de molécules potentialisent donc la transmission inhibitrice.

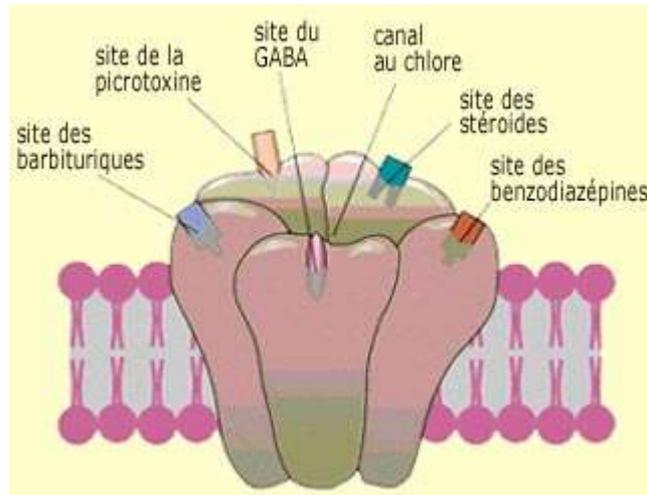


Figure 9 : Récepteur $GABA_A$ et ses sites de fixation

-le récepteur $GABA_B$, lui, est un récepteur métabotrope à 7 hélices transmembranaires. Une fois activé par la fixation de GABA, le récepteur présente une modification conformationnelle conduisant à l'activation d'une protéine G de type i/o. Il s'en suit une inhibition de l'adénylate cyclase membranaire, une activation d'une conductance potassique membranaire et une inhibition des canaux Ca présynaptiques conduisant à une diminution de la libération de neurotransmetteurs. L'activation du récepteur $GABA_B$ conduit à une hyperpolarisation retardée et nettement plus prolongée que celle du récepteur $GABA_A$.

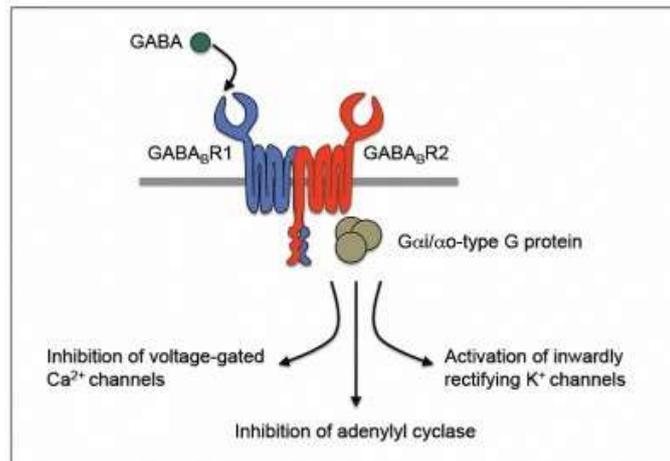


Figure 10 : Récepteur GABA_B

La neurotransmission GABA-ergique joue un rôle central dans le contrôle de l'excitabilité neuronale. Plusieurs agents anticonvulsivants favorisent la neurotransmission GABA-ergique, notamment en augmentant la synthèse du GABA (valproate) ou en étant des agonistes GABA (benzodiazépines, barbituriques). A l'inverse, l'administration d'antagonistes GABA provoquent des crises d'épilepsie. Par ailleurs, des mutations des gènes codant pour les sous-unités protéiques formant le récepteur GABA_A ont récemment été découvertes en association à différents phénotypes d'épilepsies. Certaines de ces modifications ont pour conséquence fonctionnelle une diminution de l'amplitude du courant circulant dans le canal chlorure en réponse à l'application de GABA, qui réduit l'effet inhibiteur de la transmission GABA-ergique et augmente l'excitabilité neuronale.

Il apparaît que dans la majorité des situations, la transmission GABA-ergique est inhibitrice et s'oppose à la genèse des décharges épileptiques, cependant dans certaines conditions, la transmission GABA_A peut présenter des effets excitateurs et synchronisants [31], éventuellement à l'origine d'activités pathologiques dans les tissus nécessaires à la maturation cérébrale et dans les tissus où il existe une déafférentation neuronale par une modification de l'homéostasie notamment du chlore (ex : sclérose hippocampique). Il peut donc être imaginé que plus qu'un renforcement de la transmission GABA pour diminuer les décharges épileptiques, c'est un renforcement de ces effets inhibiteurs qui doit être mis en avant.

3. La transmission non synaptique [32]

Même si la transmission synaptique joue un rôle prépondérant dans la synchronisation neuronale, d'autres transmissions peuvent également intervenir pour synchroniser les neurones lors de processus physiologiques comme le développement cérébral, mais aussi lors de processus pathologiques comme l'épilepsie. Le couplage des activités neuronales peut être assuré de façon non synaptique par des jonctions communicantes *gap*, par des modifications du milieu extracellulaire, par des modifications des champs électriques, ainsi que par les astrocytes. Le rôle de ces modes de transmission dans la physiopathologie des épilepsies a été jusqu'alors sous-estimé, alors qu'ils ouvrent d'importantes et de nouvelles perspectives thérapeutiques.

a) La transmission électro-tonique : jonctions communicantes gap

La communication entre les espaces intracellulaires est assurée par des pores dont l'ouverture est régulable notamment par le pH intracellulaire, le voltage membranaire et de nombreux seconds messagers. Les pores sont constitués de connexines. Il en existe une trentaine dont l'expression à l'âge adulte serait spécifique du type cellulaire, par exemple la connexine 36 serait spécifique des neurones.

Les jonctions gap sont retrouvées dans toutes les régions cérébrales, et associent principalement des structures cellulaires identiques, même si on a décrit des jonctions *gap* entre neurones et astrocytes. A l'âge adulte, les astrocytes sont très largement interconnectés par des jonctions *gap*. Les neurones adultes interconnectés par ces jonctions sont principalement des interneurons ou exceptionnellement des cellules pyramidales. Ils forment ainsi un syncytium de cellules inhibitrices ou excitatrices.

La transmission d'un potentiel dépolarisant au travers d'une jonction *gap* se fait quasiment sans délai et est beaucoup plus rapide que la transmission synaptique. **Les jonctions gap ont un rôle majeur dans la synchronisation des décharges neuronales rapides.** Au niveau du néocortex, le réseau d'interneurones à bas seuil de décharge est entièrement connecté par des jonctions *gap*, capable de synchroniser son activité inhibitrice. De plus, un réseau d'interneurones largement interconnecté par des jonctions *gap* pourrait directement être à l'origine d'une activité synchrone dans le cas des cellules pyramidales dépolarisées par le GABA, comme cela peut être le cas au sein d'un réseau épileptique (cf. chap. V. 2.b) p.42).

Dans un tissu épileptique, le rétablissement des jonctions *gap* pourrait accompagner la neurogenèse observée dans les épilepsies lésionnelles ou dans tout type d'épilepsie associée à une mort neuronale. De plus, une ouverture anormale des jonctions *gap* pourrait participer au réseau épileptogène. Et enfin, la modularité d'ouverture des jonctions *gap* pourrait expliquer les transitions rapides entre un état intercritique et la crise.

b) Rôle des astrocytes

L'important syncytium formé par les jonctions *gap* entre les astrocytes permet la propagation de « vagues calciques », phénomène qui peut contribuer à la synchronisation d'une population de neurones.

Les astrocytes ont longtemps été considérés comme ayant un rôle seulement nutritionnel et structurel. Des études récentes ont montré qu'ils avaient en fait un rôle dans l'initiation de potentiel d'action et pouvaient avoir une implication dans la synchronisation pathologique d'un réseau de neurones.

Un astrocyte est en effet capable de libérer du glutamate qui, en diffusant jusqu'aux dendrites de nombreux neurones avec lesquels l'astrocyte interagit, peut entraîner une dépolarisation des neurones responsable d'une décharge de potentiels d'action. C'est l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium qui permet la libération de glutamate par l'astrocyte. De telles élévations de calcium peuvent se propager dans le syncytium astrocytaire grâce aux jonctions *gap* en réalisant ces « vagues calciques ».

Il est vraisemblable qu'une perturbation neuronale est à l'origine de la décharge épileptique, mais l'amplification, la propagation et le maintien de la décharge doit également faire intervenir les astrocytes. L'implication des astrocytes pourrait être due à une baisse du calcium extracellulaire qui fait suite à une décharge neuronale excessive. Les astrocytes pourraient également être activés par le glutamate puisque certains d'entre eux possèdent des récepteurs au glutamate.

Ainsi, alors que seuls quelques neurones ont des propriétés anormales les rendant capables d'initier une décharge épileptique, la vague calcique ou la dépolarisation qui s'en suit au sein du syncytium astrocytaire serait capable d'étendre la décharge épileptique à une plus grande population de neurones. Cette propagation de la vague calcique accompagnée de la libération diffuse et extra-synaptique de glutamate, qui est médiée par des récepteurs glutamatergiques de type NMDA présents dans les régions extra-synaptiques, pourraient expliquer la synchronisation d'une large population de neurones qui ne sont pas nécessairement interconnectés entre eux.

c) Modifications de l'homéostasie du milieu extracellulaire

Des modifications du milieu extracellulaire jouent un rôle dans l'hyperexcitabilité neuronale, il existe des modifications ioniques comme :

- L'accumulation du potassium extracellulaire, due à une libération excessive de potassium par les neurones à la suite de décharges épileptiques soutenues et/ou du fait d'un défaut de recapture par les astrocytes, pourrait participer à l'hyperexcitabilité d'une population neuronale.
- Une forte diminution du magnésium extracellulaire permet le passage du calcium au travers du récepteur NMDA et donc favorise l'hyperexcitabilité neuronale.
- Dans un tissu présentant une importante réaction gliale (comme dans la sclérose hippocampique), les espaces intercellulaires sont cloisonnés, ce qui pourrait perturber les phénomènes tampons qui assurent normalement l'homéostasie des ions.

d) La transmission éphaptique

Il existe aussi des modifications électriques. Un champ électrique extracellulaire, généré par la décharge d'une population de neurones orientés dans un même sens, pourrait affecter le potentiel de membrane des dendrites des neurones voisins. La dépolarisation de ces neurones faciliterait leur recrutement ultérieur. Ce phénomène dépend de la disposition parallèle ou laminaire des neurones et aussi de la densité cellulaire. L'augmentation de l'espace extracellulaire par un agent hyperosmolaire comme le mannitol a un effet antiépileptique *in vitro*. Ce phénomène est appelé transmission éphaptique.

Ces modes de transmission non synaptiques coopèrent vraisemblablement avec les transmissions synaptiques glutamatergiques et GABA-ergiques, pour maintenir dans un réseau une synchronisation soutenue des activités neuronales avec des délais différents : très rapides via les jonctions *gap*, rapides via la transmission synaptique et plus lentes via la vague calcique astrocytaire. Dans certaines situations, la transmission non synaptique pourrait se substituer à la transmission synaptique. En effet, lorsque le calcium extracellulaire est effondré, la transmission synaptique est altérée contrairement aux différents modes de transmission non synaptique.

L'implication de mécanismes non synaptiques dans les phénomènes de synchronisation épileptique a des conséquences cliniques immédiates, en ouvrant la voie au développement de nouvelles molécules ou stratégies thérapeutiques.

Nous allons maintenant avoir un aperçu plus global de ces mécanismes synaptiques et non synaptiques au travers des réseaux neuronaux.

4. Les réseaux neuronaux [33, 34]

La conception classique du foyer épileptogène est décrite comme une région du cortex, dont les neurones sont le siège d'une activité électrique et biochimique anormale, transitoire ou permanente avec ou sans répercussion clinique associée. Ces neurones sont situés au sein de tissus altérés mais non détruits (« souvent périlésionnel »). Les anomalies à l'origine de ces perturbations peuvent être morphologiquement identifiables (accident vasculaire cérébral, sclérose hippocampique, traumatisme crânien, dysplasie).

Il est alors important de noter que l'aptitude à générer des décharges paroxystiques peut s'étendre à des neurones aux alentours de la région originale, mais aussi à distance, vers des neurones (non altérés fonctionnellement) en connexions synaptiques avec le foyer initial. Les neurones impliqués dans une activité épileptique possèdent la capacité de générer (épileptogénèse) une activité de décharge dite *paroxystique*, avec ou sans faible excitation extérieure, par l'hypersynchronisation de la population neuronale du foyer initial.

Il existe donc à minima 2 facteurs dans la genèse de l'épilepsie :

- **Un facteur favorisant** : l'altération d'un groupe limité de neurones donnant naissance à un foyer épileptogène à l'origine des crises (épileptogénèse).
- **Un facteur déclenchant** : des influx excitateurs inhabituels ou la disparition d'influx inhibiteurs par des facteurs physiques, psychologiques et pour finir neurochimiques (ictogénèse).

C'est l'école de Sainte-Anne par Bancaud qui propose d'abandonner le terme de foyer au profit de **Zone Epileptogène (ZE)**. « *La définition même d'une zone épileptogène est difficile à donner et ne saurait se confondre avec une perturbation lésionnelle qui en est pourtant le facteur causal, en tout cas déterminant, le médiateur essentiel étant sans doute biochimique* ». Pour Bancaud, la zone épileptogène était individualisée/circonscrite par les électrodes intracrâniennes (placées lors d'un bilan préchirurgical) qui recueillent simultanément les modifications de l'activité électrique lors de la survenue d'un accès critique. Une ZE peut admettre chez le même sujet, et lors de crises différentes, une topographie variable dans le temps. Cette « dilatation ou cette rétractation » dans les limites d'une ZE répond probablement à une fluctuation du seuil d'excitabilité des structures préalablement excitées.

P. Chauvel (élève de Bancaud) émettra par la suite un certain nombre d'hypothèses concernant une nouvelle conception de la zone épileptogène qui le mèneront à parler de **réseau épileptique (RE)** [35]. Dans cette hypothèse, la ZE est associée à la notion de foyer initial possédant des voies de propagation pluridirectionnelles. La répétition excessive de décharges épileptiques faciliterait les connexions fonctionnelles à l'intérieur d'un système déjà anatomiquement câblé, comme dans le phénomène d'embrasement expérimental. En diminuant le seuil d'excitabilité de structures sollicitées à distance, certaines voies deviendraient alors des voies préférentielles de propagation. La ZE perd alors son caractère focal et sera maintenant considérée comme **multistructurale** et munie de connexions internes hyperexcitables quasi-instantanément.

Pour résumer, la zone épileptogène et le concept de réseau : il faut bien reconnaître que nous ne savons pas bien définir et expliquer ce qu'est une ZE/un RE (bien que le (les) concept(s) physiopathologique(s) s'affine(nt) de décade en décade par les données de la recherche expérimentale et des données liées à l'exploration des patients). S'agit-il primitivement d'un conglomérat de « neurones épileptiques » ou d'une perturbation fonctionnelle de l'organisation de certains systèmes neuroniques corticaux et sous-corticaux? **Nous sommes contraints de faire l'hypothèse d'une zone occupant un espace cérébral circonscrit, aux limites variables. Comme nous l'avons vu plus-haut, une ZE/un RE nous paraît se comporter, en effet, comme une aire susceptible en quelque sorte de se dilater ou de se contracter.**

Pour être pragmatique, pour la prise en charge des patients présentant une épilepsie focale pharmacorésistante chez qui se posent l'indication d'une chirurgie comme option thérapeutique, la définition opérationnelle de la zone épileptogène consiste alors à la fois à déterminer ses limites spatiales et à l'isoler de ses voies essentielles physiologiques de propagation. C'est tout le long travail qui est réalisé lors du bilan préchirurgical, que nous verrons plus tard. Et il arrive que les limites de la ZE/RE aient été mal évaluées et explique l'échec de la chirurgie puisqu'il existe encore une « zone trigger » (partie restante de la ZE/RE qui déclenche encore des crises).

VI- Diagnostic et explorations en épileptologie

1. Généralités sur le diagnostic des épilepsies [36]

Les épilepsies peuvent avoir des symptômes très divers, il peut donc être difficile de poser un diagnostic. De plus, il existe de nombreuses manifestations neurologiques qui n'ont pas d'origine épileptique et qu'il faut écarter du diagnostic (diagnostic différentiel).

En premier lieu, un interrogatoire minutieux du sujet et de l'entourage doit être effectué, pour relater le plus précisément possible au médecin l'évènement paroxystique. Le médecin peut orienter l'interrogatoire dans cinq directions principales :

- tout d'abord, le contexte de survenue de la crise. C'est un élément majeur qui peut être facilement relaté par le patient ou son entourage. Cela concerne l'horaire, le contexte vis-à-vis du sommeil, de la prise alimentaire, d'exposition à un toxique iatrogène, environnemental, licite ou illicite (prise de traitements particuliers qui pourraient avoir induit une crise d'épilepsie, un sevrage en médicaments, alcool...), mais aussi l'activité en cours, le

lieu de survenue de l'évènement et le contexte psychologique. Ces éléments peuvent contribuer à l'orientation du diagnostic.

- ensuite, le médecin demande de définir l'organisation temporelle et la durée de l'évènement. Pour l'immense majorité des phénomènes paroxystiques neurologiques, il est possible de distinguer plusieurs phases dans la crise avec un déroulement stéréotypé d'une manifestation à l'autre lorsque celle-ci se répète. Une crise épileptique, partielle ou généralisée, présente une organisation cohérente sur le plan neurologique. Le clinicien peut les identifier même à partir de la vision déformée rapportée par le patient ou les témoins.

- puis le clinicien va recenser les indicateurs pertinents d'une crise d'épilepsie. Un certain nombre d'éléments cliniques sont évocateurs d'un malaise d'origine épileptique. Pris séparément, aucun d'entre eux n'est réellement spécifique, mais la réunion de ces arguments permettra le diagnostic. Ainsi, la survenue d'une morsure du bord latéral de la langue, l'identification d'une phase postcritique confusionnelle prolongée, la durée totale de la perte de connaissance (ni trop brève < 20sec, ni trop longue > 5 min), et la lacune mnésique constituent des éléments évocateurs d'une origine épileptique.

- ensuite son interrogatoire va se porter sur la phase de récupération après l'évènement. La phase postcritique est riche en renseignements. Parvenir, au cours de l'interrogatoire, à distinguer deux phases de récupération, la première étant précoce, imparfaite mais permettant au sujet de discuter avec l'entourage de manière peu orientée et sans mémorisation et la deuxième phase plus complète et plus tardive, seule restituée par le patient comme un véritable retour à la conscience, est un excellent indicateur de crise d'origine épileptique. On recherche également des signes déficitaires (langage, motricité) qui peuvent nous orienter sur le caractère focal ou non, et sur la latéralité hémisphérique de la crise.

-enfin, on discute avec le patient du contexte pathologique. Il est important de déterminer s'il s'agit bien d'une première crise ou si d'autres manifestations non étiquetées ont précédé l'évènement présent. La présence d'une lésion cérébrale est également un élément pouvant favoriser l'hypothèse épileptique.

L'interrogatoire, le plus précocement possible, des patients et de son entourage lors de l'évènement permet au clinicien une première approche qui lui donne les éléments pour établir la typologie de la crise survenue. Le patient bénéficiera ensuite de divers autres

examens comme l'électro-encéphalogramme, voir une IRM_C, un bilan psychologique, un bilan social...

Le praticien va donc tout d'abord classer la ou les crises d'épilepsie, puis grâce aux examens complémentaires, il essaiera de déterminer le type d'épilepsie ou de syndrome du patient sur la base de la classification de 1989 (jusqu'en 2009) puis l'étiologie de la crise (cf. chap. IV p.28). Ce classement permet au clinicien de pouvoir avoir une stratégie thérapeutique face à cette épilepsie nouvellement déclarée ainsi qu'un pronostic à donner au patient. Le tableau 4 nous indique le pronostic en fonction des différents types d'épilepsies [37]:

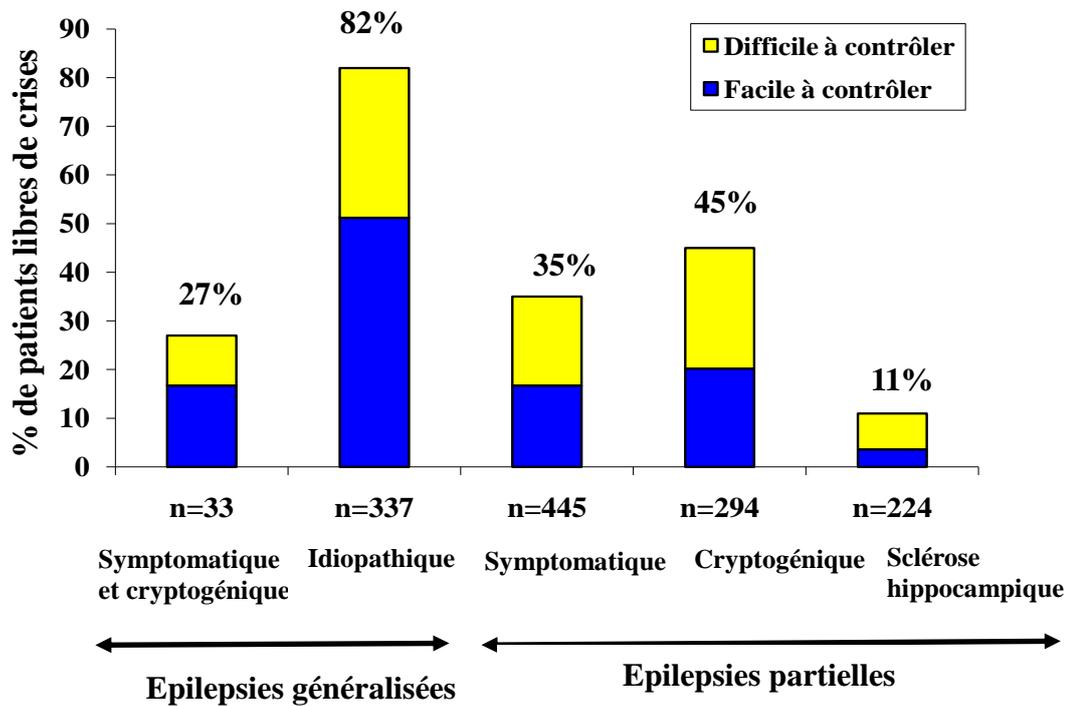


Tableau 4 : Pronostic en fonction des différents types d'épilepsie

2. Les outils de diagnostic en épileptologie

Diverses explorations sont nécessaires dans le bilan d'une épilepsie. L'électroencéphalogramme est un examen irremplaçable dans l'exploration des épilepsies. On utilise aussi des explorations morphologiques telles que l'IRM_C ou des imageries fonctionnelles.

a) L'électroencéphalogramme de surface [36, 38, 39]

L'électroencéphalogramme a été appliqué chez l'homme dans les années 1920 par le docteur Berger, son utilisation ne s'est vraiment développée et répandue qu'à partir des années 1950. **Il permet de recueillir l'activité électrique produite par les millions de neurones de type pyramidal du cerveau.** C'est une technique pratiquée couramment chez les adultes comme chez les tout petits, non douloureuse, reproductible, sans aucun danger pour l'organisme car l'EEG de surface est non invasif [40].

L'EEG de surface enregistre l'activité électrique cérébrale corticale au moyen d'électrodes de surface placées sur le scalp de façon standardisée. Ces électrodes sont reliées à l'aide de fils à l'appareil d'acquisitions EEG. Il existe plusieurs montages de complexité variable. L'EEG « standard » dure environ 20 minutes et il est actuellement couplé à une vidéo afin d'avoir des images des éventuelles crises du patient. La réactivité des activités EEG est évaluée au moyen d'épreuves simples : ouverture des yeux, serrement des poings...

Deux types d'activations sont systématiquement faites durant l'EEG : l'hyperpnée et la stimulation lumineuse intermittente. L'hyperpnée consiste à faire respirer le patient de façon ample et lente pendant 3 à 5 minutes afin de provoquer une hypocapnie avec alcalose respiratoire. Ces modifications biochimiques peuvent faire apparaître des anomalies EEG ou induire des crises comme nous l'avons vu précédemment.

La stimulation lumineuse intermittente utilise des éclairs lumineux brefs et intenses, dont la fréquence est progressivement croissante de 1 à 60 Hz et qui peuvent être appliqués yeux ouverts, yeux fermés ou immédiatement après une fermeture oculaire. Cette technique est essentielle dans l'exploration des épilepsies photosensibles.

❖ **EEG « normal »**

L'enregistrement de l'activité électrique corticale peut être influencé par plusieurs facteurs comme l'environnement extérieur mais aussi au niveau de l'individu lui-même en fonction du nyctémère ou de son âge.

Un même grapho-élément peut avoir une signification différente selon le contexte. Il est, de ce fait, impossible de déterminer si une activité EEG est normale ou pathologique si on ne

prend pas en compte l'âge, le degré de vigilance et la condition physiologique du patient.

Les ondes cérébrales, ou activités EEG, sont caractérisées par leur fréquence, leur amplitude, leur morphologie, leur stabilité, leur topographie et leur réactivité. Elles sont classées en fonction de leur fréquence en :

- activité delta : fréquence inférieure ou égale à 3.5Hz
- activité thêta : fréquence comprise entre 4 et 7.5Hz
- activité alpha : fréquence comprise entre 8 et 13Hz
- activité bêta : fréquence supérieure à 13Hz
- activité gamma : fréquence supérieure à 30Hz.

Ces activités prennent le nom de rythme lorsqu'elles sont développées sur le scalp avec une périodicité et une amplitude stables. Chez l'adulte normal éveillé, en état de relaxation physique et mentale, deux rythmes physiologiques sont enregistrés, le rythme alpha et le rythme bêta.

Un certain nombre d'activités EEG s'écartent du standard tout en restant normales et constituent des activités EEG physiologiques normales inhabituelles. Certaines sont fréquentes et d'identification facile. D'autres, plus rares, doivent être bien connues. En raison de leur morphologie, de leur localisation ou de leur rythmicité, elles pourraient parfois faire évoquer des anomalies EEG rencontrées chez les sujets épileptiques. Il est donc indispensable de les connaître pour éviter d'induire un diagnostic erroné.

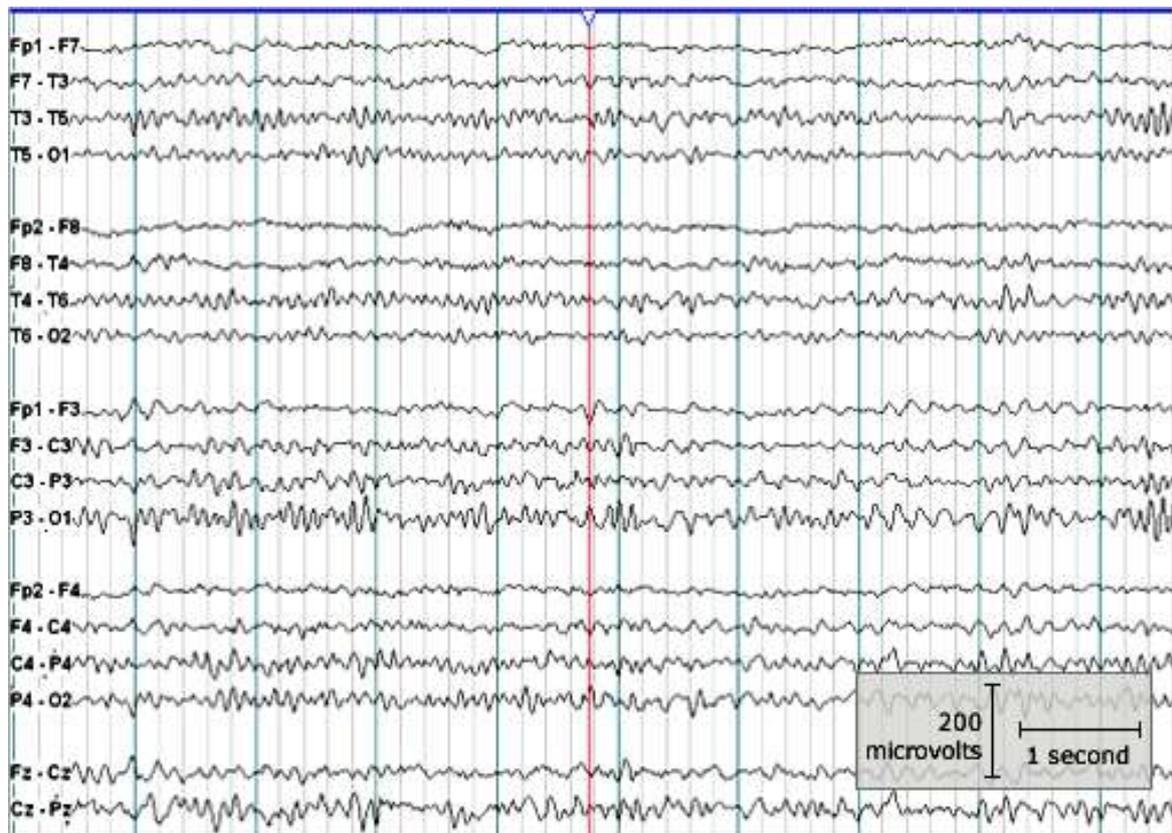


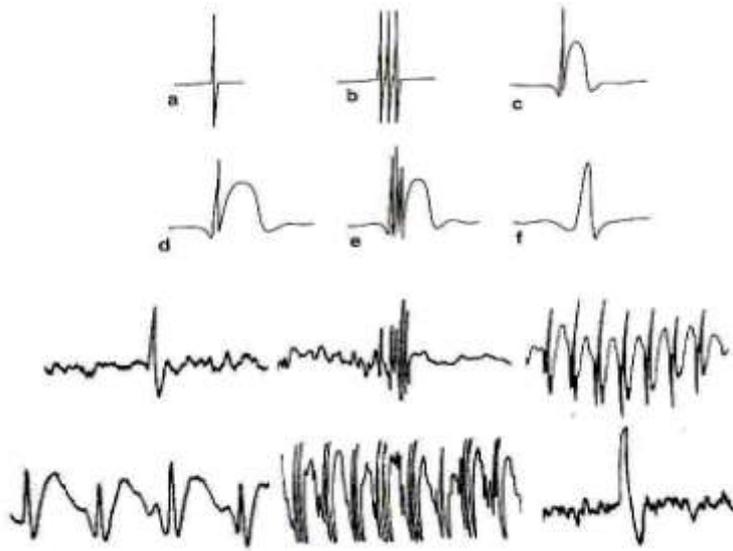
Figure 11 : Tracé EEG normal

❖ Activités pathologiques

En épileptologie clinique, on distingue, essentiellement sur une base morphologique, plusieurs types d'anomalies élémentaires. Le terme paroxystique traduit le caractère brutal du début et de la fin de ces activités, qui atteignent rapidement leur maximum d'amplitude. De ce fait, ces grapho-éléments se détachent nettement des rythmes « fondamentaux de base » :

- la pointe est une onde de très brève durée (10-70 ms) et de grande amplitude, mono, bi ou triphasique à front raide;
- la pointe lente ou onde pointue est une onde dont la durée est comprise entre 70 et 200 ms, qui prend de ce fait un aspect moins acéré. Lorsque la pente raide occupe la partie antérieure du grapho-élément, on parle d'onde à front raide. Inversement, on décrit des ondes à dos raide ;
- la pointe-onde est une pointe immédiatement suivie d'une onde lente. Lorsque la fréquence du complexe pointe-onde est inférieure à 2.5 Hz, il prend le nom de pointe-onde lente, que la pointe consécutive de ce complexe ait une durée inférieure ou supérieure à 70 ms ;

- la polypointe est une succession de plusieurs pointes ;
- la polypointe-onde est la succession d'une polypointe et d'une ou plusieurs ondes lentes.



En haut : représentation schématique, en bas : extrait de tracé

a : pointe diphasique ; b : polypointes ; c : pointe-onde rapide ;
d : pointe-onde lente ; e : polypointe-onde ; f : pointe lente

Figure 12 : Activités paroxystiques élémentaires [38]

Ces anomalies paroxystiques élémentaires s'organisent rythmiquement, selon des modalités diverses, pendant la crise épileptique (anomalies critiques). Dans l'intervalle des crises, leur présence sur l'EEG de surface (anomalies intercritiques) constitue une aide importante au diagnostic et à la localisation de l'épilepsie.

L'EEG joue un rôle crucial en épileptologie clinique. Il permet en effet de recueillir des arguments pour le diagnostic positif et pour la classification de l'épilepsie. L'EEG permet également de surveiller l'épilepsie, particulièrement lorsqu'il existe une modification de la symptomatologie, ou de la fréquence des crises ou lorsque l'arrêt du traitement est envisagé.

L'EEG de nombreux patients épileptiques peut cependant être dépourvu de toute activité paroxystique. De même, des sujets n'ayant jamais présenté de crises épileptiques peuvent occasionnellement présenter des activités EEG typiquement rencontrées dans cette pathologie.

L'EEG ne peut donc jamais, à lui seul, établir ou réfuter le diagnostic d'épilepsie qui reste avant tout un diagnostic clinique.

❖ Les différentes techniques encéphalographiques en épileptologie

- L'EEG conventionnel

La première exploration complémentaire à mettre en œuvre lors du bilan d'une épilepsie est un **EEG conventionnel de veille**. Pour être de bonne qualité, il doit avoir une durée suffisamment prolongée (20 min minimum), utiliser un nombre suffisant de dérivations (minimum 19), comporter au moins une épreuve d'hyperpnée et une épreuve de stimulation lumineuse intermittente.

Dans le cadre de ce bilan, l'investigateur recherche essentiellement des anomalies intercritiques. Ces anomalies peuvent être suffisantes pour diagnostiquer l'épilepsie et parfois même pour identifier précisément le syndrome en cause. Cependant, ces anomalies ne sont pas toujours visibles :

- chez 35% des patients, on retrouve les anomalies intercritiques à chaque EEG
- dans 50% des cas, la répétition de l'examen sera nécessaire pour les mettre en évidence
- et 15% des patients épileptiques ne présenteront jamais d'anomalies intercritiques sur l'EEG conventionnel [38].

L'EEG conventionnel permet également de surveiller l'évolution de l'épilepsie. Même si l'épilepsie est bien contrôlée, les anomalies EEG peuvent rester abondantes. La répétition de l'examen se justifie surtout en cas de modification de la sémiologie de l'épilepsie, en cas de pharmacorésistance avérée, en cas de suspicion de troubles iatrogéniques ou lorsque l'arrêt du traitement est envisagé. Si l'épilepsie est contrôlée correctement par le traitement médical, les références médicales opposables françaises considèrent que la pratique d'un EEG de contrôle annuel n'est pas abusive.

L'EEG conventionnel peut être utilisé en urgence notamment s'il existe une suspicion d'état de mal épileptique. De plus, la présence d'une activité lente diffuse ou focale dans les 6 heures suivant une perte de connaissance peut constituer un argument de présomption en faveur d'une crise épileptique si les contrôles à distance montrent une amélioration ou une disparition de ces anomalies.

- L'EEG de sommeil

L'enregistrement du sommeil (sommeil de nuit complet ou de sieste) est un complément précieux de l'enregistrement de veille. Il est toujours couplé à un enregistrement vidéo. **Le sommeil lent léger est en effet un activateur très efficace des activités paroxystiques intercritiques**, particulièrement dans les épilepsies idiopathiques de l'enfant et de l'adolescent.

Systématique pour certains, l'EEG de sommeil sera particulièrement indiqué lorsque l'EEG de veille ne montre pas d'anomalies, qu'elles sont mal définies ou lorsque les crises surviennent électivement à l'endormissement, pendant le sommeil ou au réveil. Dans certaines situations, seul l'EEG de sommeil permet le diagnostic du syndrome épileptique en cause.

-L'examen polygraphique

Un examen polygraphique permet d'enregistrer en périphérie un électromyogramme (EMG). Cet examen permet de déterminer si les événements cérébraux enregistrés par l'EEG sont corrélés aux événements moteurs enregistrés par l'EMG.

- L'EEG en ambulatoire

Difficile à interpréter en raison de la fréquence des artefacts, l'enregistrement EEG en ambulatoire est utile pour établir un diagnostic différentiel entre crise d'épilepsie et autres crises non épileptiques, si les crises sont fréquentes et peuvent être enregistrées au cours de cet examen.

On peut aussi avec cette technique d'examen quantifier les crises résiduelles ou les anomalies intercritiques persistantes chez un épileptique connu après traitement ou en vue de son arrêt.

- Le monitoring vidéo-EEG prolongé

Il consiste à enregistrer sur une longue durée (généralement > 4 heures) le comportement du patient et l'activité EEG, dans le but d'analyser l'état intercritique et de

préciser les corrélations électro-cliniques au cours des crises. Cette technique permet contrairement aux précédentes d'appréhender directement les crises, l'enregistrement étant plus long, on peut statistiquement espérer avoir « plus de chance » d'enregistrer une crise.

Cet examen est utilisé lorsqu'une classification syndromique précise est nécessaire ou dans les épilepsies pharmacorésistantes pour lesquelles un traitement chirurgical pourrait être envisagé pour rechercher une localisation plus précise. Dans ce cas, la mise en œuvre de cet examen est relativement lourde, elle nécessite une hospitalisation de longue durée de minimum une semaine et du personnel spécialisé. Après la pose des électrodes, et si nécessaire diminution du traitement antiépileptique, le patient est enregistré en continu ou seulement pendant une période de la journée, selon les protocoles standardisés. L'enregistrement des crises épileptiques ne se conçoit que sous une surveillance continue (médicale et/ou paramédicale). De plus, la rentabilité de l'examen dépend de l'interaction permanente, pendant les crises, entre le patient et l'examineur formé à l'exploration clinique des crises. En plus de la prévention des complications immédiates possibles des crises d'épilepsie, seront recherchées et analysées en temps réel :

- les diverses modalités de désorganisation du comportement spontané du patient ;
- la profondeur d'une altération de la conscience ;
- la présence de modifications motrices positives telles que des modifications posturales, cloniques, toniques... et des modifications négatives telles que négligence, déficit transitoire localisé ;
- la présence d'un trouble du langage per- ou postcritique ;
- la présence d'un déficit latéralisé ou non du champ visuel ;
- la présence de signes végétatifs.

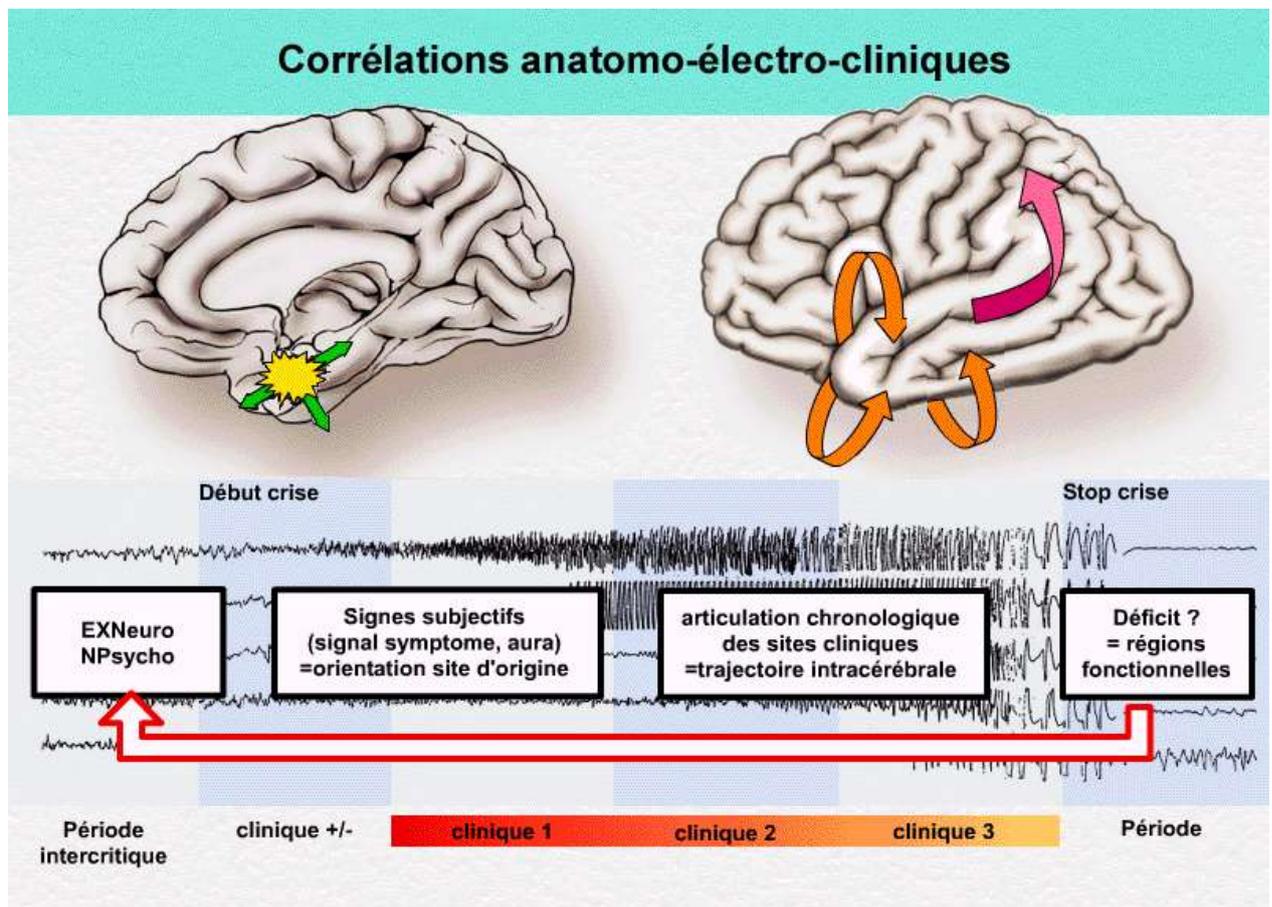


Figure 13 : Corrélations anatomo-électro-cliniques

b) Les explorations morphologiques [38]

L'essor rapide des explorations morphologiques, tomodensitométrie cérébrale (TDM_C) puis IRM_C, a simplifié l'exploration paraclinique des épilepsies, qui nécessitait auparavant des explorations neuroradiologiques agressives (encéphalographie gazeuse, artériographie...).

Actuellement, une exploration morphologique par IRM_C est indiquée devant toute crise épileptique inaugurale sans étiologie claire, particulièrement lorsque tous les critères électro-cliniques de type idiopathique ne sont pas réunis.

Dans les épilepsies généralisées ou partielles idiopathiques, les explorations morphologiques sont en principe inutiles si tous les critères syndromiques sont présents.

❖ **La tomodensitométrie encéphalique** [38, 39, 41]

Le scanner cérébral (ou TDM_C) est né en 1973 et a progressivement été introduit dans la pratique quotidienne au cours des 10 années suivantes. Il est fondé sur le principe d'un balayage du cerveau par un faisceau de rayons X, qui sont absorbés de façon différente selon les tissus traversés. Un ordinateur calcule une image du cerveau et de ses enveloppes à partir des capteurs placés en cercle autour de la tête du sujet. Cet examen nécessite une immobilité complète du patient pendant 15 à 25 minutes. La tête est placée à l'intérieur d'une machine qui peut sembler impressionnante. L'examen peut être complété par l'injection intraveineuse d'un produit de contraste qui améliore l'image des vaisseaux cérébraux et fait ressortir certaines lésions riches en vaisseaux ou dans lesquels la perméabilité des vaisseaux sanguins est perturbée. Cet examen met bien en évidence les lésions calcifiées, les épanchements sanguins et certaines anomalies vasculaires. Il garde l'avantage d'être devenu très accessible, même en urgence, et est moins coûteux que l'IRM_C.

Une TDM_C est souvent réalisée d'emblée pour rassurer le médecin prescripteur, le patient et sa famille.

Il est conseillé de procéder à une TDM_C d'urgence devant toute première crise partielle pour éliminer rapidement un problème urgent. L'examen est également indiqué devant toute crise s'accompagnant de fièvre, de signes neurologiques résiduels focaux prolongés, de céphalées ou d'obnubilation persistante (encéphalite herpétique).

En dehors de ces situations cliniques, l'IRM_C différée, en raison de sa sensibilité bien supérieure, est à privilégier par rapport à la TDM_C.

❖ **L'imagerie par résonance magnétique** [38, 39, 41]

L'IRM_C est devenue un examen de routine obligatoire pour le bilan de crises d'épilepsie. Cet examen, dont le principe est connu depuis très longtemps, ne s'est développé que depuis une dizaine d'années en raison de l'évolution de l'informatique à cette période et ne cesse de se perfectionner depuis.

Il est basé sur le principe de l'émission d'un rayonnement magnétique par les tissus soumis à un champ magnétique très puissant ; l'ordinateur reconstitue, comme pour le scanner, une image en deux ou trois dimensions du cerveau. L'image obtenue est de nature très différente de celle fournie par le scanner, avec un contraste beaucoup plus précis des

différentes composantes du cerveau, lié en partie à leur contenu différent en eau. De nombreuses lésions invisibles au scanner sont devenues visibles grâce à l'IRM_C.

L'IRM_C doit être effectué en fonction des renseignements cliniques de l'épilepsie. Le but est d'obtenir des images avec une résolution spatiale excellente, avec un très bon contraste substance blanche (SB), substance grise (SG) pour l'analyse du ruban cortical et des séquences sensibles à la détection d'anomalies de signal qui peuvent être subtiles. L'analyse multiplanaire est indispensable.

L'IRM_C a de nombreux avantages. L'examen est d'une totale innocuité en dehors des contre-indications classiques (sujets porteurs d'un stimulateur cardiaque, d'une prothèse métallique ou d'un corps étranger métallique...), les examens peuvent être répétés à volonté, la définition des images est excellente en raison de la qualité de résolution et de l'absence d'artefacts osseux. Les séquences en haute définition permettent d'obtenir des images 3D. Les différents paramètres qui influencent la qualité du signal peuvent être modulés, ce qui permet choisir les séquences les mieux adaptées au tissu considéré.

L'IRM_C peut changer la stratégie thérapeutique des épilepsies, la découverte d'une lésion potentiellement évolutive, même si elle n'est responsable que de rares crises, pourra induire un geste neurochirurgical.

c) Les explorations isotopiques

Ces explorations visent à fournir une **image « fonctionnelle » du cerveau** à la différence de la TDM_C ou l'IRM_C qui donnent des images « morphologiques ». Elles font partie intégrante du bilan préchirurgical des épilepsies. Elles permettent de mesurer de façon absolue ou relative les modifications de l'activité métabolique cérébrale locale pendant les périodes critiques (augmentation du débit sanguin cérébral régional) et intercritiques (hypométabolisme focal), aidant ainsi à la délimitation d'un foyer épileptogène, lorsque ce dernier est suffisamment fixe et délimité dans l'espace. La précision topographique des explorations isotopiques est améliorée par les techniques de superposition numérique des données avec les images IRM_C.

❖ La tomographie d'émission photonique [38, 39, 41]

C'est l'examen le plus répandu car le plus accessible à l'hôpital, il peut être réalisé dans la plupart des services de médecine nucléaire. Il est aussi plus connu sous le nom de SPECT (single photon emission computerized tomography en anglais). La tomographie d'émission monophotonique utilise des marqueurs radioactifs qui se fixent dans le cerveau en fonction de son état fonctionnel au moment de l'injection, l'image obtenue est donc une « photographie » du fonctionnement cérébral à un instant donné. Il s'agit d'une scintigraphie cérébrale qui permet des mesures relatives du débit sanguin cérébral par rapport à une référence arbitrairement choisie. Les traceurs utilisés peuvent être l'HexaMéthylène-PropylAmine-Oxime (HMPAO) ou l'Ethyl-Cystéinate-Dimer (ECD) marqués au Technétium 99m. Le produit injecté se fixe en fonction du flux sanguin, sa fixation est diminuée dans les régions peu fonctionnelles et est en revanche très augmentée dans les zones cérébrales qui sont le siège d'une activité très intense, comme c'est le cas pour les régions où se déroule une crise épileptique. On peut donc réaliser un SPECT :

- en période intercritique : on constatera fréquemment un déficit de fixation dans la région malade du cerveau. La constatation d'une diminution localisée du débit sanguin fait penser que le foyer épileptique se situe à ce niveau. Les corrélations entre les zones d'hypoactivité et le siège réel du foyer épileptique sont cependant relativement peu précises et très discutées ;

- en période critique : on constatera alors au niveau de la ou les régions cérébrales impliquées dans la crise, une hyperactivité intense. Ce type de renseignements est beaucoup plus précieux. Il faut savoir cependant que l'organisation d'un SPECT critique est très difficile : elle impose que le patient soit constamment surveillé par un médecin et par l'EEG, car il faut déterminer précisément le moment où la crise se produit pour que le produit radioactif soit injecté. En effet, la fixation du produit se fait en 45 secondes à une minute, cependant la crise dure parfois moins d'une minute donc on a souvent de ce fait un SPECT « post-critique » immédiat.

❖ La tomographie à émission de positons [38, 39, 41] [3']

C'est un examen beaucoup plus difficile à pratiquer que le SPECT car il est peu accessible et très coûteux. Le prix de revient d'un seul examen est de l'ordre de 3000 à 4000€. Il permet d'analyser de façon atraumatique chez l'homme l'activité fonctionnelle du cerveau. La tomographie à émission de positons repose sur l'utilisation de substances marquées par des radioéléments (^{15}O , ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F) émetteurs de positons qui sont produits à partir d'un accélérateur de particules appelé Cyclotron. Lorsque dans les tissus, le positon rencontre un électron, la masse électronique de ces deux particules s'annule et leur énergie est entièrement restituée sous forme de deux photons émis en coïncidence et détectés par un appareillage réalisant de véritables autoradiographies tomographiques. Les caméras TEP actuelles ont une résolution spatiale inférieure à 5 mm et permettent d'obtenir des coupes dans les trois plans de l'espace.

La tomographie à émission de positons la plus fréquemment utilisée dans l'épilepsie actuellement permet de mesurer la consommation locale de glucose par la méthode du [^{18}F] FluoroDéoxyGlucose (FDG) et la distribution des récepteurs aux benzodiazépines par injection de [^{11}C] flumazénil. L'anomalie essentielle dans les épilepsies partielles est la présence d'un hypométabolisme intercritique au FDG et d'une diminution souvent plus focalisée des récepteurs aux benzodiazépines.

On utilise la tomographie à émission de positons seulement en phase intercritique. En effet, l'acquisition des images débute environ 30 à 40 minutes après l'injection intraveineuse du produit et dure 20 minutes pendant lesquels l'immobilité est requise, on comprend donc que ces conditions ne permettent pas de faire des examens lors de crises d'épilepsie.

Paramètre étudié		Traceur
Débit sanguin cérébral		[¹⁵ O]-H ₂ O, [¹⁵ O]-CO ₂
Métabolisme	Glucose	[¹⁸ F]-déoxyglucose
	Oxygène	[¹⁵ O]-O ₂
	Acides aminés	L-[¹³ N]-glutamate, -alanine
	Acides gras	[¹¹ C]-palmitate
	Dopamine	[¹⁸ F]-fluoro-L-dopa
	Acétylcholine	[¹¹ C]-physostigmine
	Synthèse protéique	
Récepteurs		
Adrénrgiques	Béta-adrénergiques	[¹¹ C]-CGP 12177
Benzodiazépines	Centraux	[¹¹ C]-flumazénil
	périphériques	[¹¹ C]-PK 11195
	Centraux et périphériques	[¹¹ C]-flunitrazépam [¹¹ C]-diazépam
Cholinergiques	Muscariniques périphériques	[¹¹ C]-MQNB
	Muscariniques centraux et périphériques	[¹¹ C]-QNB [¹¹ C]-dézétimide [⁷⁶ Br]-dézétimide
	Nicotiniques	[¹¹ C]-nicotine
Dopaminergiques	D1	[¹¹ C]-SCH 23390
	D2	[¹¹ C]-raclopride [⁷⁶ Br]-bromolisuride
Opiacés		[¹¹ C]-carfentanyl [¹¹ C]-diprénorphine
Sérotoninergiques	5HT ₂	[¹¹ C]-kétansérine [¹¹ C]-ritansérine

Tableau 5 : Principaux paramètres étudiés en tomographie par émission de positons [39]

d) Autres explorations [38, 39]

Il existe deux techniques prometteuses qui sont des extensions particulières des techniques de résonance magnétique, au point que l'IRM_C que nous connaissons actuellement sera prochainement un examen encore plus complet et riche en renseignements :

- La **spectroscopie en résonance magnétique** (SMR) permet de déterminer, dans un volume cérébral prédéterminé, les concentrations de différents composants du cerveau. Les principaux composants détectés par SMR sont le N-acétyl-aspartate, la créatinine, la phosphocréatinine, les dérivés cholinergiques, le phosphate inorganique, l'adénosine triphosphate et le lactate. Des asymétries de spectre peuvent être ainsi retrouvées au niveau des foyers épileptogènes, et donc nous orienter sur le processus pathologique intracérébral sous-jacent.
- **L'IRM fonctionnelle** repose sur la mesure des modifications post-capillaires de désoxyhémoglobine qui reflètent la consommation d'oxygène du tissu cérébral et de ce fait l'activité neuronale. On peut coupler cette IRM fonctionnelle à un EEG. Cette technique pourrait s'avérer utile dans le bilan préchirurgical pour le repérage des zones cérébrales fonctionnelles (notamment du langage).

❖ **La magnétoencéphalographie (MEG)**

C'est une technique complémentaire des techniques EEG conventionnelles pour l'étude des activités intercritiques. Elle consiste à mesurer l'activité magnétique générée par l'activité électrique du cerveau. La puissance de cette activité n'est pas influencée par la traversée des milieux extra-cérébraux. Elle ne dépend que de la distance du capteur magnétique par rapport à la source et de l'orientation du champ électrique générant le champ magnétique mesuré. En raison des propriétés géométriques de ces champs, une meilleure définition spatiale et une analyse tridimensionnelle des générateurs de l'activité paroxystique sont désormais possibles.

Mais le coût de ces appareils et de leur infrastructure limite cependant les applications pratiques de la MEG.

e) Explorations neuropsychologiques

Une évaluation neurocognitive est souvent utile dans l'évaluation et le suivi des patients épileptiques. L'examen neuropsychologique notamment chez l'enfant, évalue le retentissement de l'épilepsie sur le développement et la maturation cérébrale et a une importance primordiale dans l'orientation scolaire et professionnelle. Cet examen permet également d'évaluer certains troubles induits par les traitements antiépileptiques.

Un examen neuropsychologique complet fait également partie intégrante de l'investigation des patients candidats à une chirurgie. Ce bilan contribue à latéraliser et à localiser la ou les zones de dysfonctionnement et évalue le risque de perturbation cognitive postopératoire.

f) Autres examens

D'autres examens peuvent être nécessaires au diagnostic d'une épilepsie, ils sont demandés en fonction des données de l'examen clinique.

- Examen du fond d'œil : on recherche des anomalies spécifiques comme le phacome rétinien d'une sclérose tubéreuse, une tache rouge cerise d'une sialidose...

-Examens biologiques : le bilan biologique de routine (NFS, ionogramme, bilan inflammatoire et immunologique...) est souvent réalisé avant la mise en place d'un traitement antiépileptique. Des examens biologiques spécialisés, en particulier des dosages enzymatiques et des dosages de toxiques, peuvent aider à confirmer le diagnostic de certaines maladies qui se traduisent avant tout par des crises d'épilepsie.

- Examens anatomopathologiques, cytologiques ou histologiques : ces examens se font à partir d'échantillons de cellules, de tissus, de peau, de nerf ou de muscles et sont analysés sous microscope optique ou électronique. L'existence d'anomalies spécifiques est recherchée en fonction du contexte clinique et les examens anatomopathologiques sont indispensables pour le diagnostic de certaines formes d'épilepsie.

- La recherche d'une cause génétique à l'épilepsie peut nécessiter des examens spécialisés. Les analyses sont effectuées sur les cellules sanguines, il ne faut donc qu'une simple prise de sang pour faire ces examens. Les examens génétiques ne peuvent être envisagés que dans le cadre de la recherche d'étiologies précises. Le caryotype peut être pratiqué, ainsi que de nouveaux diagnostics de biologie moléculaire qui peuvent par exemple

rechercher des mutations sur l'ADN.

VII- Clinique des crises d'épilepsies et des épilepsies

Les crises d'épilepsie sont classées selon l'origine topographique et la propagation des décharges neuronales. On peut les classer en trois grands groupes, les crises généralisées, les crises partielles et les crises inclassables.

1. Sémiologie des crises généralisées [12]

Six types de crises sont inclus dans ce groupe.

<u>Description clinique des crises</u>	<u>Description EEG des crises (EEG ictal)</u>	<u>Description EEG interictal</u>
<u>Les absences</u> Crises de brève durée avec altération de la conscience		
Absence typique	Habituellement PO régulières et symétriques à 3 Hz mais peut être à 2-4 Hz et il peut avoir y des PPO. Les anomalies sont bilatérales	Rythme de fond généralement normal mais il peut exister des activités paroxystiques (comme des pointes ou des pointes-ondes). Cette activité paroxystique est généralement régulière et symétrique.
Absence atypique	EEG plus hétérogène. Peut inclure des pointes-ondes irrégulières, une activité rapide ou d'autre type d'activité paroxystique. Les anomalies sont bilatérales mais souvent irrégulières et asymétriques	Rythme de fond généralement anormal. Activité paroxystique (comme des pointes ou des pointes-ondes) fréquemment irrégulière et asymétrique
<u>Les crises myocloniques</u> Contraction simultanée de muscles agonistes et antagonistes, entraînant une secousse soudaine et brève, ces secousses interfèrent avec la fonction motrice et entraînent une maladresse, un lâchage d'objets, voire une chute brutale lorsqu'elles sont étendues aux membres inférieurs.	Polypointes-ondes, ou quelquefois pointes-ondes et pointes-ondes lentes	comme EEG ictal
<u>Les crises cloniques</u> Surtout chez le petit enfant, elles sont constituées par des secousses cloniques bilatérales, parfois asymétriques, progressivement ralenties, de durée variable, s'accompagnant d'une altération de la conscience et d'une obnubilation post-critique.	Activité rapide (10 Hz ou plus) et ondes lentes; quelquefois pointes-ondes	Décharges de pointes-ondes ou de polypointes-ondes
<u>Les crises toniques</u> Contraction musculaire soutenue, non vibratoire, durant au moins quelques secondes, associée à une altération de la conscience, à une apnée et à d'autres troubles végétatifs entraînent des chutes brutales et traumatisantes	Activité rapide de bas voltage ou activité de 9-10 Hz ou plus diminuant en fréquence et augmentant en amplitude.	Décharges plus ou moins rapide de pointes-ondes, quelquefois asymétriques. L'activité de fond est souvent anormale pour l'âge
<u>Les crises atoniques</u> Dissolution du tonus postural, entraînant une chute brutale et traumatisante, parfois limitée à une simple chute de la tête en avant.	Activité de polypointes-ondes ou activité rapide de bas voltage	Polypointes-ondes
<u>Les crises tonicocloniques</u> Se déroulent en trois phases : -la phase tonique dure de 10 à 20 secondes -la phase clonique dure environ 30 secondes -la phase résolutive dure quelques minutes à quelques dizaines de minutes	Activité de 10 Hz ou plus diminuant en fréquence et augmentant en amplitude durant la phase tonique et interrompue par des ondes lentes durant la phase clonique	Décharges de polypointes-ondes et pointes-ondes ou quelquefois de pointes-ondes lentes

Tableau 6 : Description clinique et EEG des crises généralisées [12]

2. Sémiologie des crises partielles [12]

Les crises partielles sont très nombreuses et extrêmement polymorphes, elles sont divisées arbitrairement en trois groupes : les crises partielles simples, les crises partielles complexes et les crises secondairement généralisées.

a) Les crises partielles simples

Les crises partielles simples sont caractérisées par une intégrité de la conscience. Il faut donc avoir pu le vérifier et s'assurer que le contenu de la crise a été mémorisé. Cependant, l'appréciation du niveau de conscience peut s'avérer difficile.

Au niveau de l'EEG, on observe des décharges locales controlatérales.

Il existe plusieurs types de crises partielles simples :

- Les crises partielles simples avec signes moteurs
- Les crises partielles simples avec signes sensitifs ou sensoriels
- Les crises partielles simples avec signes végétatifs
- Les crises partielles simples avec signes psychiques

b) Les crises partielles complexes

Les crises partielles complexes sont définies par une altération de la conscience, inaugurale ou secondaire. La classification de 1981, distingue les crises partielles simples suivies d'une altération de la conscience, se transformant donc en crises partielles complexes, et les crises partielles complexes débutant d'emblée par une altération du contact.

Le terme crises partielles complexes correspond à des décharges unilatérales ou, fréquemment bilatérales, diffuses ou focales dans les régions temporales ou frontotemporales et recouvre donc un grand nombre de situations cliniques.

Ces crises partielles complexes s'accompagnent souvent d'automatismes, qui sont des manifestations motrices involontaires plus ou moins élaborées.

Les automatismes ne résument pas l'ensemble des manifestations qui se surajoutent à l'altération de la conscience dans les crises partielles complexes. Certaines modifications

sont de bonne valeur localisatrice.

c) Les crises partielles secondairement généralisées

Une crise partielle peut, après un certain laps de temps, s'étendre à l'ensemble du cerveau. Il apparaît alors une crise tonico-clonique. C'est ce que l'on appelle une crise partielle secondairement généralisée. A l'EEG, on peut observer des décharges devenant rapidement et secondairement généralisées.

3. L'état de mal épileptique [42-44] [4']

Les états de mal épileptiques (EME) sont des syndromes électro-cliniques définis par la répétition à bref délai de crises épileptiques récurrentes, avec persistance, pendant la phase intercritique, d'une altération de la conscience et/ou de signes neurologiques traduisant un épuisement neuronal des aires corticales impliquées dans les décharges épileptiques.

Lorsqu'il s'agit d'une crise généralisée tonico-clonique, dès la constatation de trois crises successives sans reprise de la conscience ou quand l'activité clinique tonico-clonique se prolonge au-delà de 5 à 10 minutes, on peut considérer que c'est un état de mal épileptique [5']. Un EME véritable peut être précédé de crises sérielles ou de crises subintrantes. Les crises « sérielles » sont des crises successives avec retour à un état intercritique normal entre ces dernières, annonçant souvent à bref délai la constitution de l'EME proprement dit (menace d'EME). Souvent, il existe une réduction progressive de l'intervalle entre les crises avec une reprise de conscience qui devient de moins en moins nette.

Les crises « subintrantes » sont des crises qui empiètent les unes sur les autres et dont la suivante commence avant que la précédente ne soit complètement terminée, elles sont en pratique synonyme d'EME.

a) Classification des états de mal épileptiques

Il existe plusieurs classifications proposées pour les états de mal épileptiques.

- La première est proposée par H. Gastaut en 1983, et repose sur la classification des crises d'épilepsie de 1981 (cf. partie I chapitre III p.21), ce qui permet une catégorisation simple des patients.

Cependant, on ne peut pas réduire les EME à la simple succession de crises élémentaires.

- En 1994, on propose une classification des EME à partir de la classification syndromique des épilepsies. Les EME sont classés selon trois rubriques : la présentation clinique, l'âge de survenue et le type de syndrome épileptique dans lequel s'inscrit l'EME.

Cependant, cette classification est très complexe et donc difficile à utiliser.

- La dernière classification proposée est une classification dite « opératoire » qui est très utilisée en pratique, et qui considère que les EME qu'ils soient généralisés ou partiels, peuvent réaliser des formes « convulsives », en règle de diagnostic facile et de pronostic sévère, et des formes « non convulsives », en règle de diagnostic difficile mais de meilleur pronostic.

b) Les formes cliniques des états de mal épileptiques [45]

On peut donc distinguer deux grandes formes cliniques d'EME :

- ❖ Les EME dont le diagnostic repose sur la clinique : les états de mal convulsifs
 - **Les états de mal convulsifs généralisés**
 - *Tonicocloniques primitifs ou secondaires* : activité clonique ou tonique soutenue, bilatérale, symétrique ou non, continue ou intermittente avec altération plus ou moins marquée de la conscience pouvant débiter d'emblée (EME primitif) ou faire suite à un début partiel (EME secondairement généralisé).
 - *Myocloniques* : secousses myocloniques continues, EME spécifique du patient épileptique à distinguer des encéphalopathies avec myoclonies.
 - *Toniques* : répétition à fréquence rapprochée de crises toniques avec manifestations végétatives (encéphalopathies épileptiques).
 - **Les états de mal convulsifs focaux**
 - *Etat de mal partiel* : somatomoteur, répétition sérielle de crises partielles motrices sans altération de la conscience.
 - *Epilepsie partielle continue ou syndrome de Kojewnikow* : crises partielles sérielles somatomotrices avec des myoclonies permanentes rebelles à toute médication.

- ❖ Les EME dont le diagnostic repose sur la clinique et l'EEG : les états de mal non convulsifs

- **Les états de mal confusionnels**

- *L'état de mal absence* : il est caractérisé par une confusion mentale fluctuante variable en intensité parfois associé à quelques myoclonies des membres.
- *L'état de mal partiel complexe frontal ou temporal* : état confusionnel plus ou moins marqué, fluctuant, associé à des troubles du comportement, de discrets automatismes oroalimentaires, gestuels ou verbaux.

- **Les états de mal partiel larvés**

Evolution ultime de tout état de mal tonico-clonique ou tonique non traité ou insuffisamment traité ou réfractaire marqué par un état d'obnubilation avec des troubles neurovégétatifs marqués. La symptomatologie critique clinique apparaît alors extrêmement atténuée, pouvant se réduire à une simple contraction tonique axiale ou à une révulsion oculaire.

4. Epilepsies et syndromes épileptiques

Nous avons vu précédemment que les épilepsies et les syndromes épileptiques étaient classés dans la classification de 1989 (celle de 2009 figure en annexe3). Ici, nous reprendrons les syndromes les plus connus en fonction de l'âge du patient.

- Période néonatale

- Crises néonatales familiales bénignes
- Encéphalopathies myocloniques précoces
- Syndrome d'Ohtahara

- Chez le nourrisson

- Crises partielles migrantes du nourrisson
- Syndrome de West
- Epilepsies myocloniques bénignes du nourrisson
- Crises infantiles bénignes (familiales ou non)
- Syndrome de Dravet ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson
- Etat de mal myoclonique dans les encéphalopathies non progressives
- Syndrome HHE (hémiconvulsions, hémiplégie, épilepsie)

- Dans l'enfance

- Epilepsie occipitale bénigne de l'enfant à début précoce (type Panayotopoulos)

- Epilepsie avec crises myoclonico-astatiques (Syndrome de Doose)
- Epilepsie bénigne de l'enfance avec pointes centro-temporales
- Epilepsie occipitale bénigne de la deuxième enfance (type Gastaut)
- Epilepsie avec absences myocloniques
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent incluant le syndrome de Landau-Kleffner

➤ A l'adolescence

- Epilepsie-absences juvénile
- Epilepsie myoclonique juvénile
- Epilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques

➤ Syndromes non liés à l'âge

- Epilepsie frontale nocturne, autosomique dominante
- Epilepsie temporale familiale
- Epilepsie temporale mésiale avec sclérose hippocampique
- Syndrome de Rasmussen
- Epilepsie réflexe (ex : épilepsie primaire de la lecture)
- Epilepsie focale familiale avec foyers variables
- Epilepsies généralisées avec crises fébriles

➤ Situations avec crises épileptiques qui ne sont pas des épilepsies

- Crises néonatales bénignes
- Crises fébriles

PARTIE II : Thérapeutique des épilepsies

Les épilepsies possèdent un arsenal thérapeutique composé d'un grand nombre de médicaments antiépileptiques, d'une approche chirurgicale ou d'autres stratégies non invasives (ex : régime cétogène). Le but du traitement médical est d'essayer d'obtenir un contrôle optimal des crises et un minimum d'effets indésirables liés aux médicaments utilisés. Ce sont en réalité plus des médicaments anti-« crises » qu'antiépileptiques. Pour prescrire un traitement antiépileptique, il faut tout d'abord établir un diagnostic certain. Un échec du traitement médicamenteux, voire une aggravation de la fréquence des crises doit toujours faire reconsidérer le diagnostic d'épilepsie ou du type d'épilepsie (généralisées versus partielles) et le choix du médicament prescrit après avoir vérifié la compliance du patient.

I- Les traitements médicamenteux

1. Historique des traitements [4]

Dans l'antiquité, de très nombreux « traitements » ont été utilisés contre l'épilepsie. Il ne s'agissait souvent que de potions ou d'actes conditionnés par des croyances selon lesquelles l'épilepsie était liée aux divinités.

Jusqu'au moyen-âge, les traitements antiques étaient utilisés sans amélioration, il n'y avait aucun fondement scientifique dans les traitements et la prévention de la maladie.

De plus, les conseils hygiéno-diététiques étaient pour les médecins de l'époque très importants : on recommandait aux patients une vie paisible et réglée, au plein air, certains aliments devaient être évités...

La phytothérapie était déjà appliquée dans l'antiquité, on utilisait par exemple la coriandre, l'hellébore, la pivoine, la valériane. Par la suite, toutes les plantes dont l'usage ne conduisait pas directement à la mort furent tentées comme moyens possibles de combattre cette maladie redoutée. En 1770, Tissot considérait toujours la valériane comme un antiépileptique majeur.

Entre le XVI et le XIX^{ème} siècle, des substances tant animales (poudre de taupe) que chimiques (cuivre, zinc, nitrate d'argent) étaient utilisées.

En 1857, l'anglais Locock introduit le bromure. Le bromure de potassium, ainsi que le bromure de camphre ont été utilisés, mais à partir des années 1940 on a découvert que le bromure de camphre avait des propriétés convulsivantes.

En 1912, une pharmacothérapie spécifique apparaît avec la découverte fortuite du phénobarbital (PB) comme inhibiteur des crises d'épilepsie, en Allemagne. Cette découverte conduira à un déclin de l'utilisation des bromures qui avaient des effets indésirables trop importants.

En 1938, la phénytoïne (PHT) est découverte aux Etats-Unis grâce à des travaux de recherche menés sur l'animal. Ce fût le premier médicament non sédatif.

Puis sont apparues dans les années 50 toutes les molécules que l'on appelle aujourd'hui les antiépileptiques classiques, en plus du phénobarbital et de la phénytoïne, l'acétazolamide (1952), la primidone (PMR) (1954), l'éthosuximide (ESM) (1960) et les benzodiazépines (BZD) (1961).

Les antiépileptiques les plus utilisés aujourd'hui dans les pays industrialisés ont vu le jour dans les années 70, en Suisse pour la carbamazépine (CBZ) (1974) et en France pour le valproate de sodium (VPA) (1978). Ils ont été découverts par hasard.

A partir des années 90, les antiépileptiques « nouveaux » ont fait leur apparition tels que le felbamate (FBM) (1993), le vigabatrin (VGB) (1993), la gabapentine (GBP)(1993), la lamotrigine (LTG) (1995), le topiramate (TPM) (1996), la tiagabine (TGB) (1997), l'oxcarbazépine (OXC) (1998), le lévétiracétam (LEV) (2000), la prégabaline (PGB) (2005), le zonisamide (ZNS) (2006), le stiripentol (STP) (2007), le lacosamide (LCM) (2008) et le rufinamide (RFM) (2010).

Toutes ces molécules forment un large arsenal thérapeutique, à la disposition des médecins qui choisiront la molécule qui convient le mieux au patient, suivant le type d'épilepsie et le profil du patient (âge, sexe, comorbidités associées...)

2. Mise en route du traitement

Un traitement antiépileptique est mis en place avec beaucoup de rigueur par le neurologue. **Les choix thérapeutiques sont guidés par une bonne connaissance des traitements, un diagnostic précis du type d'épilepsie ou du type de syndrome.** Le médecin prend aussi en compte le profil psychologique du patient et sa condition médico-sociale.

Plusieurs notions sont importantes à retenir pour la mise en place du traitement antiépileptique.

a) Quand traiter ? [46, 47]

Le traitement antiépileptique est débuté seulement lorsque les crises épileptiques sont certaines et que le diagnostic de « maladie épileptique » est documenté, c'est-à-dire que des éléments cliniques et électro-encéphalographiques sont présents pour étayer le diagnostic (cf. partie I Chap. III p.21).

Il ne faut pas mettre en route un traitement antiépileptique dit « d'épreuve » si le diagnostic d'épilepsie n'est pas certain. Il vaut mieux attendre et réévaluer la situation à distance du premier épisode.

De même, la mise en route d'un traitement préventif dit « de couverture » ne se justifie que dans des circonstances particulières où le risque de survenue de crises d'épilepsie est élevé, comme une encéphalite ou les suites d'une intervention neurochirurgicale [48].

Une première crise d'épilepsie n'entraîne pas systématiquement la mise en route d'un traitement antiépileptique. En effet, il peut s'agir d'une crise isolée survenue dans une situation particulière qu'il faudra s'efforcer d'identifier et de prévenir. Cependant, si la crise inaugurale s'inscrit dans un syndrome épileptique bien défini ou traduit une lésion structurelle hautement épileptogène du système nerveux central, la récurrence des crises est quasiment certaine et il est inutile d'attendre la deuxième crise pour traiter.

Un traitement antiépileptique ne sera jamais instauré sur la seule présence d'anomalies encéphalographiques isolées sans présence de manifestations cliniques.

b) Comment débuter le traitement ? [47]

Le traitement d'une épilepsie débutera toujours par **une monothérapie**. Cette monothérapie initiale sera choisie selon le type d'épilepsie, le profil d'activité connue de la molécule, la tolérance des médicaments en optant pour celui qui donnera à long terme le moins d'effets indésirables, en particulier sur les fonctions cognitives, mais aussi en fonction de la condition socio-économique du patient, des éventuelles comorbidités associées et des habitudes de prescription du praticien.

L'initiation du traitement nécessite un consensus de la part du médecin et de son patient. Cette mise en route d'un traitement au long cours doit être expliquée au patient, ainsi que la nature de sa maladie et les précautions à prendre en cas de crise. Les implications sur la vie quotidienne, telles que les règles d'hygiène de vie, l'ajustement éventuel des activités

sociales et des loisirs, l'orientation professionnelle, la pratique de sports, la modification éventuelle de la contraception (si médicaments inducteurs enzymatiques), les précautions à prendre en cas de grossesse et de médicaments associés devront également être développés lors d'un entretien avec le médecin.

De son côté, le médecin prendra en compte les conditions de vie du patient pour l'instauration de son traitement.

Les doses à administrer doivent être adaptées en fonction de l'âge et du poids du malade. En effet, le métabolisme des antiépileptiques est différent selon l'âge : chez le nouveau-né et le nourrisson, il est ralenti. Il s'accélère progressivement et devient même plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte. Les doses poids sont donc plus importantes chez l'enfant. Chez le sujet âgé, le métabolisme ralentit de nouveau. Le traitement doit donc être mis en place très progressivement avec une posologie finale qui sera souvent inférieure à celle d'un adulte jeune.

L'introduction du traitement se fera de manière très progressive, par paliers de 7 à 14 jours, afin de prévenir notamment les effets sédatifs qui pourraient survenir si la dose initiale est trop importante.

c) Comment surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement ?[47, 49]

La surveillance du traitement antiépileptique repose tout d'abord sur les données cliniques. La diminution, voir la disparition des crises est la meilleure preuve de l'efficacité du traitement. Il existe, cependant, des examens qui permettent de surveiller ces traitements.

❖ **Le dosage plasmatique des antiépileptiques** [50, 51]

Quelques semaines après l'initiation du traitement, la mesure des taux sanguins des antiépileptiques peut être utile pour évaluer le taux plasmatique initial. Ensuite, ce dosage pourra être réalisé une à deux fois par an pour vérifier l'observance du patient si on a des doutes.

Les méthodes de mesures utilisées en laboratoire pour ces dosages sont la chromatographie gazeuse et liquide à haute pression, les techniques enzymatiques en phase homogène (EMIT), les méthodes immunologiques de polarisation par fluorescence et les

méthodes immunoenzymatiques non-instrumentales. Les méthodes chromatographiques sont plus précises et permettent de mesurer le taux de plusieurs médicaments simultanément. Cependant, les méthodes immunologiques sont fiables, moins chères et utilisées plus largement en pratique clinique.

Ce dosage est effectué de préférence à jeun, il doit être rapporté au poids, à l'âge, au sexe, à la thérapeutique associée et au temps écoulé entre la dernière prise et le prélèvement. Le plus souvent, il est demandé au patient de se rendre au laboratoire sans avoir pris ses médicaments du matin. Cela permet de connaître la quantité de médicament qui reste dans l'organisme après la nuit.

Si les crises sont contrôlées, l'adaptation de la posologie en fonction des dosages plasmatiques est inutile. En effet, les taux plasmatiques dits efficaces ou zone thérapeutique sont définis par un seuil inférieur dit « d'efficacité » et un seuil supérieur dit « de toxicité ». Ces seuils sont établis selon un concept statistique qui indique que la majorité des patients peuvent être stabilisés lorsque leur taux plasmatique est situé dans cet intervalle. Mais un patient donné peut être stabilisé avec des taux sériques bas, il n'est donc pas utile d'être dans la zone thérapeutique usuelle et d'augmenter le traitement. De la même manière, la posologie d'un traitement peut être augmentée et dépasser les taux sériques « normaux » si le traitement est bien toléré, tout en respectant les RCP (Résumé Caractéristique du Produit) suivant le taux maximum possible notamment en fonction du poids.

Le dosage des antiépileptiques n'est donc pas indiqué en routine, il n'est nécessaire que dans certaines circonstances :

- En cas d'inefficacité du traitement, un dosage plasmatique va permettre de vérifier l'observance ;
- En cas d'effets secondaires doses-dépendants, il permet de documenter un surdosage éventuel ;
- En cas de prescription ou de co-prescription de phénytoïne, en raison de la cinétique particulière de cette molécule ;
- Dans les insuffisances rénales ou hépatiques, afin de prévoir un retentissement sur le métabolisme des médicaments ;
- En cas de polythérapies comportant des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques, le dosage plasmatique peut être utile afin de maîtriser les possibles interactions médicamenteuses ;

- Au cours de la grossesse (surtout pour la lamotrigine, pour laquelle il faut un dosage de référence avant le début de la grossesse).

❖ **La surveillance électroencéphalographique**

Le contrôle EEG est discuté selon le type d'épilepsie et selon l'évolution après la mise en route du traitement. Un EEG effectué 4 à 6 semaines après l'introduction du traitement, puis une surveillance annuelle est souvent suffisante [49].

La persistance d'anomalies intercritiques sur l'EEG ne suffit pas à modifier la thérapeutique, s'il n'y a pas de crises. En revanche, si la situation clinique se modifie (aggravation de l'épilepsie, apparition de nouvelles crises...), il faudra pratiquer à nouveau des examens dont l'EEG et modifier le traitement si nécessaire.

❖ **La surveillance biologique du traitement** [48, 52]

Les examens biologiques en routine sont peu utilisés dans la surveillance du traitement antiépileptique.

Tous les antiépileptiques fortement inducteurs enzymatiques sont susceptibles de modifier les paramètres hépatiques des patients. Cependant il ne faut pas effectuer de dosage de routine puisque ces augmentations des enzymes hépatiques ne sont pas pathologiques et pourraient inquiéter le patient. Par contre, au moindre signe de complications, cette surveillance biologique sera effectuée rapidement.

En France, toutefois, des bilans sont recommandés avec certains antiépileptiques :

- Pour un traitement par valproate de sodium, un **bilan hépatique** et un **examen hématologique** (NFS, plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) seront effectués avant le début du traitement puis le taux de prothrombine sera dosé régulièrement pendant les 6 premiers mois, avec au moindre doute la pratique d'autres tests hépatiques (transaminases, bilirubine, fibrinogène).
- Pour un traitement par carbamazépine, il est préconisé la pratique d'un **hémogramme** et d'un **bilan hépatique** avant la mise en route du traitement, une fois par semaine pendant le premier mois puis devant tout signe clinique d'appel.

- Pendant toute la durée du traitement par felbamate, il est obligatoire de réaliser bimensuellement une **enzymologie hépatique** et un **hémogramme** puisque l'incidence d'atteintes hépatiques et hématologiques (aplasie médullaire) est élevée lors des traitements par cette molécule.
- Pour un traitement par vigabatrin, les patients devront subir un examen de dépistage systématique dès le début du traitement, puis à intervalles réguliers afin de détecter des anomalies du champ visuel. **Un examen du champ visuel** devra être effectué tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement.
- Pour un traitement par stiripentol, une **NFS** et un **bilan hépatique** doivent être effectués avant l'instauration du traitement. Sauf si la situation clinique l'indique autrement, la NFS et le bilan hépatique devront être vérifiés tous les 6 mois.

3. Les médicaments antiépileptiques

a) Les antiépileptiques, leurs formes galéniques et leurs posologies

Il existe désormais un nombre important d'antiépileptiques souvent classés en antiépileptiques classiques et en les antiépileptiques de nouvelle génération. Le tableau 7 comprend l'ensemble des antiépileptiques classés par ordre chronologique de commercialisation en France et le tableau 7 bis référence les principales benzodiazépines commercialisé en France :

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Posologie
<i>Molécules classiques</i>				
PB	Alepsal®	Comprimés, suppositoires	15mg, 50mg, 100mg, 150mg	Dose progressive en 1 prise au coucher : A. et E. >30kg 2 à 3mg/kg/j E. <20kg 5mg/kg/j 20-30kg 3 à 4mg/kg/j
	Aparoxal®	Comprimés	100mg	"
	Gardéнал®	Comprimés, ampoules injectables	10mg, 50mg, 100mg	Formes injectables (IM) : 12-30 mois 10 à 20 mg/j 30mois-15 ans 20 à 40mg/j suivant l'âge A. 200 à 400mg/j voir 600 mg dans l'EME
PHT	Di-hydan®	Comprimés	100mg	En 1 à 2 prises : A. 2 à 6mg/kg/j E. 3 à 8mg/kg/j
Fos-PHT	Prodilantin®	Flacons injectables	75mg/mL	En perfusion IV ou en IM: même posologie que la phénytoïne
PMR	Mysoline®	Comprimés	250mg	Doses progressives en 2 prises: A. 10 à 20mg/kg/j E. 10 à 40mg/kg/j
ESM	Zarontin®	Capsules Sirop	250mg 250mg/cuillère mesure	Doses progressives en 1 ou 2 prises aux repas: A. 20mg/kg/j E. 20 à 30mg/kg/j
CBZ	Tégrétol®	Comprimés Suspension buvable	200mg 100mg/5mL	Posologies très progressives augmentées par paliers tous les 3 à 7j: A. 10 à 15mg/kg/j E. 10 à 20mg/kg/j en 2 à 3 prises
	Tégrétol LP®	Comprimés à libération prolongée	200, 400mg	Même posologie que précédemment en 2 prises
VPA	Dépakine®	Comprimés enrobés Soluté buvable Sirop	200, 500mg 200mg/mL 57,64mg/mL	Comprimés 200mg, soluté buvable, sirop : E. 20 à 30mg/kg/j en 2 à 3 prises aux repas Comprimés 500mg : A. 20 à 30mg/kg/j en 2 à 3 prises aux repas
	Dépakine chrono®	Comprimés à libération prolongée	500mg	A. et E. > 17kg : 20 à 30mg/kg/j en 2 prises aux repas voir en 1 prise le soir
	Dépakine injectable®	Flacons injectables	400mg	En perfusion IV
	Micropakine®	Granulés à libération prolongée	100, 250, 500, 750, 1000mg	A. 20 à 30mg/kg/j E. 20 à 30 mg/kg/j en 1 à 2 prises

Molécules récentes

VGB	Sabril®	Comprimés Sachets	500mg	En association à doses progressives et en 1 à 2 prises orales: A. 2g/j jusqu'à 4g/j E. et N. 40mg/kg/j puis jusqu'à 100mg/kg/j
FBM	Taloxa®	Comprimés Suspension buvable	400,600mg 600mg/5mL	En association : A.et E.> 14 ans 600 à 1200mg/j en 2 à 3 prises puis par paliers de 600 à 1200 mg chaque semaine jusqu'à 3600mg/j max en 3 à 4 prises E. de 4 à 14 ans 7,5 à 15mg/kg/j en 2 à 3 prises puis par paliers de 7,5 à 15mg/kg/j chaque semaine jusqu'à 45mg/kg/j max en 3 à 4 prises
GBP	Neurontin®	Gélules Comprimés	100,300,400mg 600,800mg	En monothérapie ou en association: A. et E.>12ans 300mg 2 fois/j (1er jour) puis 300mg 3 fois/j (2ème jour) puis adaptation de la posologie à partir du 3ème jour jusqu'à 3600mg/j max E. de 3 à 12ans en 3 prises 10mg/kg/j (1er jour) puis 20mg/kg/j (2ème jour) puis 30 à 35mg/kg/j
LTG	Lamictal® Lamicstart®	Comprimés orodispersibles Comprimés	2,5,25,50,100, 200mg 25,50mg	Posologie usuelle : A. et E.>12ans 25mg/j en 1 prise pendant 2 semaines puis 50mg/j en 1 prise pendant 2 semaines puis 100 à 500mg/j en 2 prises E. de 2 à 12ans 2mg/ kg/j en 2 prises pendant 2 semaines puis 5mg/kg/j en 2 prises pendant 2 semaines puis 5 à 15mg/kg/j en 2 prises sans dépasser 400mg/j
TPM	Epitomax®	Gélules Comprimés	15,25,50 mg 50,100,200mg	A. 50mg/j le soir pendant 7j puis paliers de 50 à 100mg/sem jusqu'à 100 à 600mg/j en 2 prises E.>2ans 0,5 à 1mg/kg/j le soir pendant 7j puis paliers de 0,5 à 1mg/kg/sem jusqu'à 3 à 9mg/kg/j

TGB	Gabitril®	Comprimés	5,10,15mg	A doses progressives en 3 prises au cours des repas A. et E.>12ans dose initiale de 7,5 à 15mg/j puis paliers hebdomadaires de 5 à 15mg/j pour atteindre 15 à 30mg/j
OXC	Trileptal®	Comprimés Suspension buvable	600,300,150mg 60mg/mL	A doses très progressives augmentées par paliers tous les 7j en 2 prises/j A. 600mg/j puis jusqu'à 2400mg/j E.>6ans 8-10mg/kg/j puis jusqu'à 46mg/kg/j
LEV	Keppra®	Comprimés	250,500mg	A doses progressives: A. et E.>16ans 500mg 2 fois/j puis si besoin jusqu'à 1500mg 2 fois/j
PGB	Lyrica®	Gélules	25,50,75,100, 150,200,300mg	A. 150mg/j puis 300mg/j après une semaine puis jusqu'à 600mg/j en 2 à 3 prises
ZNS	Zonegran®	Gélules	25,50,100mg	En association : A. 50mg/j en 2 prises puis 100mg/j une semaine après puis augmentation de la posologie tous les 7 jours par paliers de 100mg maximum jusqu'à une posologie efficace entre 300 et 500mg/j en 2 prises
STP	Diacomit®	Gélules Poudre pour suspension buvable	250,500mg	En association avec le valproate de sodium et le clobazam : E.>3ans 50mg/kg/j max en 2 ou 3 prises
LCM	Vimpat®	Comprimés Sirop	50,100,150, 200mg 15mg/mL	A. et E.> 16ans 50mg 2fois/j puis augmentation à 100 mg 2fois/j après une semaine max. 200mg 2fois/j
RFM	Inovelon®	Comprimés	100,200,400mg	A. et E.>4ans 200mg 2 fois/j puis augmentation de la dose journalière de 400mg tous les 2 jours jusqu'à la posologie maximale recommandée en 2prises journalières au moment des repas (30-50kg :1800mg max; 50-70kg : 2400mg max;>70 kg : 3200mg)

Tableau 7 : Médicaments antiépileptiques commercialisés en France en 2010 [52]

Principales benzodiazépines utilisées dans le traitement des épilepsies

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Posologie
Diazépam	Valium®	Ampoules injectables Comprimés Gouttes buvables	10mg 2,5,10mg 10mg=30gouttes	Par voie intra-rectale: A. 10mg E. et N. 0,5mg/kg (<10mg) par voie IV lente ou IM: A. 10 à 20mg E. 0,2 à 0,3mg/kg Par voie orale à doses très progressives : A. 5 à 20mg/j E. et N. 0,5mg/kg/j en 2 à 3 prises
Nitrazépam	Mogadon®	Comprimés	5mg	A. 2,5 à 5mg E.>10ans 1,25 à 5mg
Clonazépam	Rivotril®	Ampoules injectables comprimés Gouttes buvables	1mg/mL 2mg 0,1mg/goutte	Par voie IV lente ou IM A. 1 à 2mg E.<15ans 0,2 à 0,5mg (4 à 6 fois/j) A doses très progressives en 1 à 3 prises orales A. 0,05 à 0,1mg/kg/j E. et N. 0,1mg/kg/j

Tableau 7 bis : Benzodiazépines commercialisées en France en 2010 [52]

b) Les mécanismes d'action des antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques ont différents modes d'action. Pour certains, celui-ci n'est pas complètement élucidé. Il est important de les connaître puisque lors de l'échec d'une monothérapie, une bithérapie peut être mise en place. Il est donc recommandé d'associer deux antiépileptiques avec des mécanismes d'action différents pour avoir un effet synergique. [53]

Le tableau 8 résume les mécanismes d'action connus des antiépileptiques [52, 54] [6'].

	Agoniste GABA	Inhibiteur de la GABAtransaminase	Inhibiteur de la recapture du GABA	Inhibiteurs des canaux calciques	Inhibiteurs des canaux sodiques	Inhibiteurs des récepteurs NMDA	Inhibiteurs des récepteurs AMPA	Augmentation de la GAD (glutamic acid décarboxylase)	Liaison spécifique à la protéine SV2
PB	1								
PHT									
PMR									
ESM									
CBZ									
VPA									
VGB									
FBM									
GBP									
LTG									
TPM									
TGB									
OXC									
LEV									*
PGB									
ZNS									
STP									
LCM									
RFM									
BZD	2								

Tableau 8 : Les antiépileptiques en fonction de leur mécanisme d'action présumé



Mécanisme d'action principal



Autre mécanisme d'action potentiel

1 : Le phénobarbital se fixe sur le récepteur GABA_A sur le site des barbituriques et augmente le temps d'ouverture du canal.

2 : Les benzodiazépines se fixent au récepteur GABA_A sur le site des benzodiazépines et augmente la fréquence d'ouverture du canal.

* : La fixation du lévétiracétam sur la protéine SV2 entraîne une modulation présynaptique de l'exocytose de neurotransmetteurs en particulier excitateurs (impliqués dans les phénomènes de mort cellulaire)

c) La pharmacocinétique des antiépileptiques

Parmi les différents paramètres pharmacocinétiques du médicament, certains sont à prendre en considération :

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale.

Le T max est le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du médicament à partir du moment de son administration.

Le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques détermine les rapports de la fraction libre du traitement (seule biologiquement active) et sa fraction liée. Moins la molécule se fixe aux protéines plasmatiques, plus elle est active.

Le temps de demi-vie correspond au temps nécessaire pour que l'organisme élimine la moitié de la quantité initiale de médicaments administrée. Ce temps influence le nombre de prises journalières du traitement.

Le métabolisme du produit permet de savoir s'il peut être inducteur ou inhibiteur enzymatique et si certains médicaments, inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, peuvent avoir une influence sur son métabolisme.

Les principaux paramètres pharmacologiques des antiépileptiques sont présentés dans le tableau 9.

	Biodisponibilité (%)	T max (heures)	liaisons aux protéines plasmatiques (%)	Demi-vie (heures)	Métabolisme	Induction enzymatique
PB	80	A. 8 E. 4	50-60	40 à 60	Hépatique	oui
PMR	100	6 à 8	0-20	29 à 36	Hépatique	oui
PHT	90	4 à 8	90	10 à 48	Hépatique	oui
ESM	100	3 à 7	10	30 à 60		non
CBZ	75-85	4 à 8	70-80	8 à 24	Hépatique	oui
VPA	100	3 à 8	70-90	8 à 20		inhibiteur
VGB	60-80	1 à 2	0	5 à 7		non
FBM	90	2 à 6	22-25	13 à 21	Hépatique	oui + inhibiteur *
GBP	35-65	2 à 3	0	5 à 7		non
LTG	100	2 à 3	55	30	Hépatique	non
TGB	89	2	96	5 à 13	Hépatique	non
TPM	80	3 à 4	13-17	20 à 30	Hépatique	oui + inhibiteur *
OXC	100	4 à 5	40	5 à 10	Hépatique	oui
LEV	100	1 à 3	<10	6 à 8		non
PGB	90	1 à 3	0	6,3		non
ZNS	90	2 à 5	40-50	60		non
STP	non connue	1 à 2	99	non connue	Hépatique	inhibiteur
LCM	100	0,5-4	<15	13	Hépatique	faiblement
RFM	non connue	6	34	6 à 10		non

Tableau 9 : Principaux paramètres pharmacocinétiques des antiépileptiques [47, 52, 54, 55]

* : Le FBM et le TPM semblent être à la fois des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques

d) Les antiépileptiques et leurs indications

Les antiépileptiques n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour tous les types de crises et de syndromes épileptiques. Certains peuvent même avoir un rôle aggravant s'ils sont utilisés hors AMM [56]. Nous allons donc voir dans le tableau 10 les indications des antiépileptiques utilisés en monothérapie et dans le tableau 11, les indications des antiépileptiques utilisables seulement en association.

	Crises généralisées						Crises partielles			Commentaires
	Absences	Myocloniques	Cloniques	Toniques	Tonico-cloniques	Atoniques	Simple	Complexes	Secondairement généralisées	
PB										
PHT										
PMR										
ESM										
CBZ										
VPA										Utilisable dans le syndrome de Lennox-Gastaut
VGB										En monothérapie uniquement pour le syndrome de West
GBP										Enfants > 12 ans
LTG										Enfants > 2 ans, utilisable dans le syndrome de Lennox-Gastaut
TPM										Enfants > 6 ans
LEV										Monothérapie chez les patients à partir de 16 ans pour une épilepsie partielle nouvellement diagnostiquée
OXC										Enfants > 6 ans

Tableau 10 : AMM des antiépileptiques utilisés *en monothérapie* en fonction du type de crises d'épilepsie et du type d'épilepsie ou syndromes épileptiques à la date du 30/07/2010

[52]

	Crises généralisées						Crises partielles			Commentaires
	Absences	Myocloniques	Cloniques	Toniques	Tonico-cloniques	Atoniques	Simple	Complexes	Secondairement généralisées	
VGB										
FBM										Utilisé dans le syndrome de Lennox-Gastaut uniquement adultes et enfants > 4ans
GBP										Adultes et enfants > 6ans
LEV										Crises partielles chez adultes et enfants > 1 mois Utilisé dans le traitement des crises myocloniques et des crises tonico-cloniques de l'adulte et de l'enfant > 12ans dans le cadre d' une EGI
PGB										Adultes uniquement
ZNS										Adultes > 18ans
TGB										Adultes et enfants > 12ans
TPM										Enfants > 2ans dans le syndrome de Lennox-Gastaut
STP										Enfants > 6 mois avec une surveillance particulière entre 6 mois et 3ans car pas d'études cliniques Utilisé en association au VPA et au clobazam dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson et le syndrome de Dravet
LCM										Enfants > 16 ans
RFM										Utilisé comme traitement adjuvant dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients de 4 ans ou plus

EGI : Epilepsie généralisée idiopathique

Tableau 11 : AMM des antiépileptiques utilisés uniquement en association en fonction du type de crises d'épilepsie et du type d'épilepsie ou syndromes épileptiques à la date du 30/07/2010 [52]

Il a été rapporté que certains patients peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises à l'introduction d'un traitement antiépileptique. Ces phénomènes peuvent résulter d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques du traitement administré parallèlement, ou d'un effet paradoxal.

De plus, certains de ces traitements, utilisés dans de mauvaises indications, peuvent aggraver les crises d'épilepsies [52, 56] :

- Le phénobarbital peut aggraver les absences et les crises myocloniques, la phénytoïne et la primidone également.
- L'éthosuximide peut augmenter la fréquence des autres formes d'épilepsies que les absences, les crises myocloniques et atoniques si il est utilisé seul.
- La gabapentine et la tiagabine peuvent aggraver les absences.
- La lamotrigine peut aggraver certaines formes rares de crises myocloniques.

e) Le traitement des états de mal épileptique

❖ **Le traitement des états de mal généralisés tonicocloniques [57]**

Le traitement d'urgence des EMGTC doit être réalisé **graduellement**, plusieurs lignes de traitement peuvent être mise en place successivement. L'important est de contrôler le plus rapidement possible les crises, en pratique avant la 30^{ème} minute. En 2009, une conférence d'experts réunissant réanimateurs, urgentistes, neurologues épileptologues et neurophysiologistes s'est tenue sous l'égide de la Société de Réanimation de Langue Française (SLRF). A l'issue de cette conférence, de nouvelles recommandations ont été proposées dans la prise en charge des EMGTC, elles sont présentées ci-dessous.

- Traitement de première intention

Lors de la **prise en charge précoce** des états de mal convulsifs généralisés (5 à 30 minutes après convulsions), une injection intraveineuse de benzodiazépines est recommandée en monothérapie. On utilisera du clonazépam à la dose de 0.015 mg/kg ou à défaut du diazépam à la dose de 0.15 mg/kg. Le risque accru d'effets indésirables chez le sujet très âgé (plus de 80 ans) implique une posologie réduite de moitié. En cas d'absence d'accès veineux immédiatement disponible, le midazolam à la dose de 0.2 mg/kg pourra être

injecté en intramusculaire.

En cas de succès du traitement, arrêt des crises et reprise de conscience progressive, le relais par un traitement antiépileptique d'action prolongée par voie intraveineuse ne s'impose pas. Le patient sera transporté en milieu hospitalier pour surveillance, bilan et prise en charge étiologiques, en réanimation uniquement en cas de trouble de la vigilance marqué ou de défaillance vitale associée. Le traitement par benzodiazépines sera maintenu en couverture quelques jours, par voie orale ou intraveineuse discontinuée. L'instauration ou l'adaptation du traitement épileptique de fond dépendra de l'étiologie des crises.

En cas de **persistance ou de réapparition des crises** 5 minutes après l'injection de clonazépam ou d'EMGTC pris en charge plus tardivement (plus de 30 minutes de convulsions ou de durée inconnue), on entreprendra en parallèle des benzodiazépines, un traitement antiépileptique d'action prolongée par voie intraveineuse. Le traitement consiste en l'injection de clonazépam 0.015 mg/kg (ou à défaut de diazépam 0.15 mg/kg) en IV lente associée à un antiépileptique qui pourra être la phénytoïne ou la fosphénytoïne à la dose de 20 mg/kg en équivalent PHT sans dépasser respectivement 50 et 150 mg/min, ou le phénobarbital à la dose de 15 mg/kg sans dépasser 100 mg/min.

Ces molécules ont chacune des avantages, des effets secondaires et des contre-indications qui permettront de choisir :

- Phénytoïne ou fosphénytoïne : pas d'altération de la vigilance, peu d'effets secondaires en dehors de la bradycardie ou de l'hypotension, contre-indiqués en cas de bradycardie < à 60, de BAV connu (interrogatoire de l'entourage). Le traitement pourra être administré même si l'ECG n'est pas fiable en raison des convulsions. L'efficacité de la phénytoïne ou fosphénytoïne ne peut être évaluée que 20 à 30 minutes après la fin de la perfusion (temps de passage intracérébral).
- Phénobarbital : rapidité d'action possiblement plus grande que la phénytoïne/fosphénytoïne, responsable de troubles de la vigilance qui peuvent gêner la surveillance neurologique ; à éviter en cas d'insuffisance respiratoire sévère. L'efficacité du phénobarbital peut s'apprécier dès la fin de la perfusion.

On peut éventuellement utiliser le valproate de sodium à la posologie de 15 mg/kg en bolus avec un relais de 1 à 4 mg/kg/h en association avec une injection de benzodiazépines en cas de contre-indications avec les deux autres traitements.

En cas de succès du traitement, le patient sera transporté en réanimation ou en unité de soins continus pour surveillance, bilan et prise en charge, avec couverture par benzodiazépines IV discontinues quelques jours. L'instauration ou l'adaptation du traitement antiépileptique de fond se fera selon l'étiologie et ne sera pas forcément le traitement préconisé dans l'état de mal.

- Traitement de deuxième intention

Si l'EME **persiste**, le **traitement de deuxième intention** doit être immédiatement envisagé. On instaurera un traitement par thiopental, midazolam ou propofol associé à la ventilation mécanique. Certaines situations peuvent permettre l'essai de l'antiépileptique d'action prolongée non utilisé en première intention (fosphénytoïne ou phénobarbital) : état de mal évoluant depuis moins d'une heure, ne paraissant pas lié à une lésion cérébrale aiguë, sans facteur d'agression cérébrale surajoutée telle une altération hémodynamique, une hypoxie ou une hyperthermie majeure.

L'anesthésie générale au thiopental (Pentothal®) comporte une dose de charge de 3 à 5 mg/kg administrée en 3 minutes suivie d'une perfusion continue à la posologie de 1 à 3 mg/kg/h. La profondeur de l'anesthésie doit être guidée par les **critères cliniques et EEG**. Il semble que les rechutes soient moins fréquentes et le pronostic final meilleur lorsque l'anesthésie a été profonde. Les avantages du thiopental sont une action potentiellement neuroprotectrice et un effet bénéfique en cas d'hypertension intracrânienne. Ces inconvénients sont un retard de réveil, un effet dépresseur respiratoire et circulatoire très prononcé nécessitant une ventilation assistée obligatoire et fréquemment le recours aux drogues vasopressives.

Le midazolam (Hypnovel®) est une benzodiazépine qui est utilisée à la posologie de 0.2 mg/kg en bolus puis de 1 à 10 µg/kg/min. Elle pénètre rapidement dans le système nerveux central. Le midazolam n'est pas poursuivi s'il est inefficace au bout de 60 minutes. En cas de succès, il faut maintenir l'anesthésie générale au moins 12 heures puis tenter un arrêt progressif. Le midazolam peut entraîner une hypotension artérielle surtout en cas d'hypovolémie.

Le propofol (Diprivan®) est un agent anesthésique d'action fugace qui doit donc être utilisé en perfusion continue. La posologie est de 1 mg/kg en 5 minutes puis de 1 à 2 mg/kg/h. En cas de succès, la posologie sera diminuée très lentement. En cas d'échec, le propofol ne semble pas devoir être poursuivi au-delà de 45 minutes. En effet, le propofol

expose à des effets dépresseurs circulatoires importants surtout chez l'insuffisant cardiaque. Le propofol peut induire des mouvements anormaux qui ont pu être interprété comme un effet proconvulsivant du propofol. En réalité se sont des mouvements anormaux non épileptiques [58].

Le propofol peut aussi être à l'origine d'un syndrome appelé PRIS (Propofol related infusion syndrome). Il peut apparaître si les doses de propofol administrées sont fortes et données sur une longue période (> 5 mg/kg sur plus de 48h). On peut retrouver chez les patients atteints une acidose métabolique, une bradycardie réfractaire et une insuffisance cardiaque, une rhabdomyolyse, une acidose lactique, une hyperkaliémie, une insuffisance rénale voir un arrêt cardio-respiratoire [59].

L'annexe 4 est un arbre décisionnel résumant les choix de traitement de première et deuxième intention de l'EMGTC.

❖ **Traitements des autres formes cliniques d'état de mal épileptiques**

- Les EME partiels somatomoteurs (hémiconvulsifs) et toniques posent à bref délai les mêmes problèmes pronostiques que les EMGTC. La même stratégie thérapeutique sera mise en place, en privilégiant toujours une approche graduelle dans la mesure où le recours à une anesthésie générale est rarement nécessaire. Les benzodiazépines seront à éviter chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut, en cas d'EME toniques, en raison d'une aggravation paradoxale décrite. Les EME myocloniques peuvent être très bénins dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique, où l'injection d'une BZD est habituellement suffisante, par contre ils sont très résistants lorsqu'ils compliquent une encéphalopathie postanoxique.

- Le traitement des EME non convulsifs repose pour les formes généralisées sur l'injection d'une BZD qui contrôle facilement la plupart des épisodes. Pour les formes partielles, les BZD sont souvent inefficace et on aura recours en première intention à une thérapeutique combinée BZD-Fosphénytoïne ou BZD-Phénobarbital.

f) Epilepsie et génériques

Un médicament générique est la copie d'un médicament original dont le brevet de commercialisation exclusive a expiré et appartient au domaine public. **Le générique** d'une spécialité de référence **a la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique**. Sa bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. On teste le générique et la spécialité de référence chez des sujets sains, et on étudie la concentration maximale, l'aire sous courbe et le T max des deux médicaments.

Pour qu'un générique soit considéré bioéquivalent à la référence, il faut que ces valeurs soient dans **l'intervalle 80-125%**. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, l'intervalle se réduit à **90-111%** [60].

Dans la pratique, les médicaments génériques dans l'épilepsie sont assez controversés. En effet, des études ont été réalisées pour connaître les effets « sur le terrain » de la substitution des médicaments antiépileptiques. Ces études (Wilner, 2004 ; Krämer et al. 2005 et Biraben et al. 2006) ont questionné des médecins sur cette substitution. Elles donnent toutes à peu près le même résultat : les médecins notent qu'ils ont été confrontés après la substitution du traitement par un générique, parfois, à des cas de récurrences de crises chez des patients stabilisés, à des cas d'aggravation d'une épilepsie non équilibrée, ou à des effets secondaires nouveaux. La substitution a souvent été source de consultations supplémentaires, de bilans biologiques ou même d'hospitalisations. De plus, la survenue d'une crise chez un patient contrôlé peut avoir des conséquences déstabilisantes pour sa vie quotidienne : accident, perte d'emploi, suspension du permis de conduire... A travers ces études, on peut voir qu'il existe **une certaine résistance à la prescription des génériques par les médecins** [61, 62].

En 2007, la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE) émet des recommandations sur l'utilisation des génériques dans cette pathologie. Elle recommande de ne pas substituer par des génériques les traitements de l'épilepsie sans l'accord explicite du médecin et de son patient [63].

La même année, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) met en place une enquête officielle de pharmacovigilance sur les médicaments antiépileptiques. Cette enquête a couvert la période du 31 octobre 2000 au 30 septembre 2007, elle a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions et d'inefficacité rapportée

dans la base nationale de pharmacovigilance ou dans les bases de données des laboratoires commercialisant les médicaments princeps et/ou génériques [64, 65].

En conclusion de cette enquête, on peut dire que :

- L'efficacité et la sécurité des génériques ne sont pas remises en cause. Leurs responsabilités dans la survenue des crises observées ne peuvent être affirmées. De même, les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient dus à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.
- L'anxiété anticipatoire serait à prendre en compte dans le déclenchement des crises.

L'AFSSAPS rappelle donc que seul le dialogue entre le patient et son prescripteur permettra de mieux faire accepter les génériques aux patients épileptiques, mais aussi que si le médecin juge qu'il ne vaut mieux pas substituer le traitement pour certains patients, il a la possibilité de s'y opposer en annotant la mention « non substituable » sur l'ordonnance.

En résumé, aujourd'hui, les médecins préfèrent ne pas modifier un traitement antiépileptique qui est bien contrôlé, ou qui a été difficile à mettre en place. Lors de la mise en route d'un traitement pour une **épilepsie nouvellement diagnostiquée**, le médecin peut prescrire au patient un **générique**. Seulement, le patient doit demander à son pharmacien que le générique provienne toujours du même laboratoire puisqu'on ne connaît pas la bioéquivalence entra deux médicaments génériques.

De plus, aujourd'hui, dans certaines régions (notamment dans notre département) se pose le problème du tiers payant contre génériques. En effet, même si le prescripteur mentionne « non substituable » sur l'ordonnance, le patient doit avancer les frais pour avoir son traitement, sauf s'il accepte un générique. Cela n'est pas toujours évident puisque certains traitements antiépileptiques sont très coûteux. Le médecin est de nouveau confronté aux questions et à la condition sociale de son patient pour sa prescription. Pour le pharmacien, il n'est pas toujours évident non plus de faire comprendre les avances de frais aux patients surtout si leur médecin leur a conseillé de ne pas utiliser de génériques.

4. Conseils associés aux traitements médicamenteux

Le pharmacien est au cœur des conseils associés aux traitements de leurs patients. Il est donc important qu'il connaisse les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses qui sont nombreux avec les antiépileptiques.

a) Les contre-indications et les effets indésirables des antiépileptiques [52]

On retrouve des effets indésirables similaires à plusieurs molécules antiépileptiques.

Tout d'abord, on peut observer des troubles du système nerveux (vertiges, troubles visuels, céphalées, somnolence, confusion, ataxie...) pour le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'éthosuximide, la carbamazépine, le vigabatrin, le felbamate, la gabapentine, la lamotrigine, le topiramate, la tiagabine, l'oxcarbazépine, le lévétiracétam, la prégabaline, le zonisamide, le stiripentol et la lacosamide.

Des troubles cutanés à type d'éruption sont souvent retrouvés pour le phénobarbital, la primidone, l'éthosuximide, la carbamazépine, le valproate de sodium, le felbamate, la lamotrigine (+++), l'oxcarbazépine, le lévétiracétam, le zonisamide et la lacosamide. Il a été rapporté exceptionnellement des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson.

Le syndrome d'hypersensibilité est une réaction d'hypersensibilité multisystémique avec fièvre, éruption cutanée, conjonctivites, vascularites, pseudolymphome, arthralgies, leucopénie, hyperéosinophilie, hépatosplénomégalie et hépatites pouvant être sévère.

On peut associer ce syndrome très rare à la prise de phénobarbital, de phénytoïne, de primidone, de carbamazépine, de valproate de sodium, de lamotrigine, de topiramate et de zonisamide.

Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhées, gastralgies... sont souvent répertoriés pour la phénytoïne, l'éthosuximide, la carbamazépine, le valproate de sodium, le vigabatrin, le felbamate, la gabapentine, la lamotrigine, le topiramate, la tiagabine, l'oxcarbazépine, le lévétiracétam, la prégabaline, le zonisamide, le stiripentol et la lacosamide.

Et enfin, on peut associer des effets indésirables psychiatriques (dépression, anxiété, agressivité, irritabilité...) à la prise de felbamate, de gabapentine, de lamotrigine, de tiagabine, d'oxcarbazépine, de lévétiracétam, de prégabaline, de zonisamide, de stiripentol ou de lacosamide.

Nous allons maintenant voir les contre-indications et les effets indésirables propres à chaque antiépileptique.

❖ **Le phénobarbital**

● Contre-indications

- Porphyrie
- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques, au phénobarbital, à l'un des excipients
- Insuffisance respiratoire sévère
- Hypersensibilité ou intolérance au gluten (présence d'amidon de blé dans les formes orales)

● Effets indésirables

- Arthralgies : syndrome main-épaule ou rhumatismes gardénaliques
- Anémie mégaloblastique par carence en acide folique
- La prise prolongée de phénobarbital (100mg/j pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance

❖ **la phénytoïne**

● Contre-indications

- Hypersensibilité à la phénytoïne, aux dérivés de l'hydantoïne, ou à l'un des constituants du produit.
- Hypersensibilité ou d'intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé (gluten)

● Effets indésirables

- Hypertrophie gingivale relativement fréquente (20%)
- Rash cutané assez fréquent, hirsutisme
- Pigmentations brunes du visage et du cou

❖ **la primidone**

● Contre-indications

- Porphyries
- Hypersensibilité ou réaction allergique à la primidone ou à l'un des constituants du produit ou au phénobarbital
- Insuffisance respiratoire sévère

● Effets indésirables

- Anémie mégaloblastique par carence en acide folique possible au cours du traitement prolongé, elle peut être prévenue ou traitée par administration d'acide folique ou de vitamine B12.
- La prise prolongée peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance

❖ **L'éthosuximide**

● Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité aux suximides ou à l'un des composants du produit

● Effets indésirables

- Leucopénie, agranulocytose, pancytopénie, anémie aplasique, éosinophilie
- Exacerbation possible d'épilepsie à crises généralisées ou partielles associées aux absences.

❖ **La carbamazépine**

● Contre-indications

- Bloc auriculoventriculaire
- Hypersensibilité connue à la carbamazépine ou à l'un des composants de la formulation
- Antécédents d'hypoplasie médullaire
- Antécédents de porphyrie hépatique (ex : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive)
- Occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin pour la forme comprimé à libération prolongée

● Effets indésirables

- Leucopénie, thrombocytopénie, hyperéosinophilie
- Prise de poids, hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

❖ **Le valproate de sodium**

● Contre-indications

- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.

● Effets indésirables

- Risque tératogène
- Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : tremblements fins d'attitude, des syndromes parkinsoniens réversibles ont été décrits.
- Des prises de poids ont été observées. Celles-ci étant un facteur de risque de survenue du syndrome des ovaires polykystiques, le poids des patientes doit faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Des aménorrhées et des irrégularités menstruelles ont été observées.

❖ **La vigabatrine**

- Contre-indications
 - Hypersensibilité à la vigabatrine ou à l'un des composants du médicament
- Effets indésirables

Des anomalies du champ visuel d'intensité légère à sévère ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par la vigabatrine. Les cas sévères sont potentiellement invalidants. Ces anomalies apparaissent généralement après quelques mois ou années de traitement par la vigabatrine. Le regroupement de données issues des enquêtes de prévalence suggère qu'un tiers des patients traités par la vigabatrine présente des anomalies du champ visuel.

- Vision trouble, diplopie, nystagmus.
- Fatigue, œdème, irritabilité.

❖ **Le felbamate**

- Contre-indications
 - Antécédent de troubles hématologiques ou hépatiques.
 - Hypersensibilité au felbamate ou à l'un des excipients.
- Effets indésirables
 - Diplopie, vision anormale

❖ **La gabapentine**

- Contre-indications
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Effets indésirables
 - Infection virale, pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, otite moyenne.
 - Leucopénie.
 - Troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie.
 - Hypertension artérielle, vasodilatation.
 - Dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite.
 - Arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires.
 - Fatigue, fièvre, œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal.

❖ **La lamotrigine**

- Contre-indications
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Effets indésirables
 - Diplopie, vision floue.
 - Eruptions cutanées.
 - Fatigue.

❖ **Le topiramate**

● Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Traitement prophylactique de la migraine chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas des méthodes contraceptives efficaces.

● Effets indésirables

- Vision trouble, diplopie.
- Vertige, acouphènes, douleur auriculaire.
- Dyspnée, épistaxis, obstruction nasale, rhinorrhée
- Néphrolithiase, pollakiurie, dysurie.
- Arthralgie, spasmes musculaires, myalgie, contraction musculaire, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique.
- Fatigue, fièvre, asthénie, irritabilité, trouble de l'équilibre, sensation anormale, malaise.

❖ **La tiagabine**

● Contre-indications

- Hypersensibilité à la tiagabine ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.

● Effets indésirables

- Ecchymoses.
- Fatigue

Des données après la mise sur le marché ont montré que l'utilisation de Gabitril® a été associée à l'apparition de convulsions et des états de mal épileptique chez des patients non épileptiques traités par la tiagabine en dehors des indications approuvées.

❖ **L'oxcarbazépine**

● Contre-indications

- Hypersensibilité à l'oxcarbazépine ou à l'un des excipients

● Effets indésirables

- Hyponatrémie
- Diplopie, vision floue, troubles oculaires
- Vertiges
- Asthénie

❖ **Le lévétiracétam**

● Contre-indications

- Hypersensibilité au lévétiracétam ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients.

● Effets indésirables

- Asthénie/fatigue.
- Insuffisance hépatique, hépatite, anomalies des tests de la fonction hépatique.
- Vertige.
- Diplopie, vision trouble.

- Infection, rhinopharyngite, augmentation de la toux.
- Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, pancytopénie (avec aplasie médullaire dans quelques cas).

❖ **La prégabaline**

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

- Effets indésirables

- Diplopie, vision trouble.
- Vertige.
- Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique

❖ **Le zonisamide**

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou aux sulfamides.

- Effets indésirables

- Diplopie
- Lithiase rénale
- Fatigue, syndrome pseudogrippal, pyrexie

Des cas isolés de mort subite inexplicable chez des patients épileptiques (SUDEP : Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) ont également été décrits chez des sujets traités par Zonegran.

❖ **Le stiripentol**

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants.

- Effets indésirables

- Neutropénie. Une neutropénie persistante sévère disparaît habituellement de façon spontanée après l'arrêt de Diacomit®.

❖ **La lacosamide**

- Contre-indications

- Comprimé : Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients.
- Sirop : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Bloc auriculoventriculaire connu du 2^e ou du 3^e degré

- Effets indésirables

- Diplopie, vision trouble.
- Vertiges.
- Troubles de la marche, asthénie, fatigue.

❖ **Les benzodiazépines**

• Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.

• Effets indésirables

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- Amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation ;
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ;
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie ;
- Confusion, baisse de vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension ;
- Hypotonie musculaire, asthénie.

b) Les interactions médicamenteuses des antiépileptiques

Les interactions médicamenteuses sont très importantes dans le choix et la surveillance des antiépileptiques, au point parfois d'être un des premiers critères de choix de ce traitement. Nous verrons tout d'abord, les principes et mécanismes des interactions puis plus particulièrement les interactions médicamenteuses entre les molécules antiépileptiques et les interactions de ces traitements avec les autres classes thérapeutiques.

❖ Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : mécanismes [66, 67]

Une interaction médicamenteuse se définit comme la modification *in vivo* des effets d'un médicament par un autre médicament, un aliment ou un supplément nutritionnel, une boisson (y compris l'alcool), le tabac ou des agents chimiques de l'environnement. Elle peut entraîner une perte d'efficacité du traitement ou un risque accru d'effets indésirables. Une interaction est cliniquement significative si les variations pharmacologiques qu'elle entraîne sont suffisantes pour modifier le rapport bénéfice/risque pour le patient et nécessiter une adaptation posologique chez la majorité des sujets, voir constituer une contre-indication.

Les conséquences d'une interaction peuvent parfois être bénéfiques, on peut les rechercher pour augmenter l'effet thérapeutique par exemple.

Elles peuvent aussi se manifester non pas à l'adjonction d'une nouvelle molécule, mais lorsqu'un traitement est supprimé. L'équilibre préalablement établi peut être alors modifié.

La prévalence des interactions médicamenteuses est de l'ordre de 5 à 10%, évaluée à partir des déclarations de pharmacovigilance. Elles constituent une importante source de variation de réponse aux traitements et une cause répandue d'effets indésirables.

- **Les interactions pharmacocinétiques**

Les interactions pharmacocinétiques peuvent survenir lors de l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion des médicaments. Leurs conséquences se traduiront par une modification des concentrations circulantes du médicament cible de l'interaction. Ces interactions sont les plus fréquentes et les mieux connues.

- Les interactions modifiant la résorption

- Modification du pH gastrique et/ou intestinal

Le pKa d'une molécule et le pH gastrique ou intestinal interviennent dans la résorption. Ils peuvent varier sous l'action de diverses substances (bicarbonate de sodium, antiacides). Le pH peut aussi influencer les propriétés de dissolution du médicament et dans certains cas en provoquer la dégradation.

- Chélation

Le charbon activé, les antiacides (à base de sels de Mg ou d'Al), le kaolin, la colestyramine peuvent complexer de nombreuses molécules médicamenteuses et provoquer la formation de complexes insolubles qui empêchent la traversée de la muqueuse intestinale et sont éliminés dans les fèces.

- Modification de la vidange gastrique et de la motilité gastro-intestinale

Ce type d'interaction engendre une modification de la vitesse de résorption du médicament. La quantité globale résorbée reste identique. Le fait d'être à jeun ou non et la nature même de la diète alimentaire peuvent affecter la résorption des médicaments.

➤ Lésions de la muqueuse intestinale

Elles peuvent modifier l'absorption des médicaments.

➤ Destruction de la flore intestinale

Elle peut être provoquée par un traitement prolongé par des antibiotiques à large spectre.

- Les interactions modifiant la distribution

Une substance médicamenteuse circule dans le sang sous **forme liée aux protéines plasmatiques**, inactive, et une **forme libre dissoute dans le plasma**, seule active.

Par compétition, certains médicaments peuvent déplacer d'autres molécules de leur liaison aux protéines plasmatiques. Cette défixation protéique induit une augmentation de la fraction libre du médicament et peut comporter un risque accru de toxicité. Cette augmentation transitoire provoque rarement des effets indésirables notables. Cependant pour les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques, ayant une marge thérapeutique étroite, un coefficient d'extraction hépatique élevé et un faible volume de distribution, les conséquences néfastes de ce type d'interaction augmentent.

- Les interactions modifiant le métabolisme

C'est au cours de la métabolisation, et en particulier au niveau des cytochromes hépatiques que sont le plus souvent observées les interactions médicamenteuses significatives.

Les cytochromes sont des enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.

Quelques isoenzymes assurent le métabolisme de la plupart des médicaments, le cytochrome P450 (CYP) est un système complexe d'isoenzymes.

Quatre isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés. Ces isoenzymes sont le CYP 1A2, le CYP 2C9, le CYP 2D6 et le CYP 3A4.

Ces isoenzymes sont inhibés ou induits par des nombreux médicaments. Certains médicaments sont métabolisés par plusieurs isoenzymes.

Certaines personnes ont un équipement enzymatique moindre. Ainsi l'isoenzyme

CYP 2D6 ferait plus ou moins défaut à environ 5% de la population générale. Les patients peu pourvus de cette isoenzyme métabolisent plus lentement certains médicaments, qui de ce fait, ont chez eux plus d'effets (y compris des effets indésirables).

Les **inducteurs enzymatiques** stimulent la synthèse de CYP. L'augmentation d'activité qui en résulte conduit à une diminution des concentrations plasmatiques du médicament et à une augmentation de la concentration de ses métabolites. L'effet inducteur est progressif, dose-dépendant et maximal après 10 à 15 jours de traitement et cesse progressivement à son arrêt. L'inducteur peut aussi stimuler son propre métabolisme, c'est l'auto-induction.

Les **inhibiteurs enzymatiques** entrent en compétition pour la fixation sur un cytochrome. En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par le système enzymatique inhibé ont un métabolisme diminué et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente. L'effet inhibiteur est de manifestation immédiate. Deux molécules métabolisées par le même cytochrome, sans être inductrices ou inhibitrices mais seulement substrats, peuvent également entrer en compétition, ce qui se traduira par une baisse de leurs métabolismes.

En annexe 5, nous retrouverons les principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments.

- Les interactions modifiant l'excrétion

C'est une cause peu fréquente d'interactions.

Le mécanisme principalement responsable d'interactions médicamenteuses au niveau rénal est la compétition pour la sécrétion tubulaire.

Au niveau hépatique, l'excrétion peut être ralentie par la diminution du débit sanguin dans la circulation porto-cave, provoquée par certains traitements.

• **Les interactions pharmacodynamiques**

Les interactions d'ordre pharmacodynamique sont plus ou moins communes aux substances d'un même groupe thérapeutique. Elles concernent des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables, une toxicité communs,

complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique.

Ces interactions sont relativement prévisibles en fonction des connaissances des principaux effets des médicaments. Par exemple, on peut citer :

- Une modification de l'équilibre ionique : les médicaments inducteurs d'hypokaliémie peuvent favoriser la toxicité d'autres molécules ;
- Action sur un même récepteur ou une même voie de transduction pouvant aboutir à un antagonisme ou à une synergie d'effets...

- **La pharmacogénétique [68]**

La pharmacogénétique est en plein essor, depuis quelques années, des travaux sont publiés régulièrement.

Les traitements médicamenteux de l'épilepsie sont caractérisés par leur efficacité, leurs effets indésirables et les doses optimales individuelles imprévisibles qui sont au moins en partie une conséquence de la variabilité génétique.

L'objectif de la pharmacogénétique est d'utiliser la génétique d'un individu pour prédire la réponse et l'efficacité aux traitements et les effets indésirables potentiels.

Une meilleure compréhension de l'influence de la génétique sur l'épilepsie est la clé pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients souffrant d'épilepsie.

- ❖ **Interactions avec les antiépileptiques**

Nous verrons sous forme de tableau, tout d'abord les interactions entre les molécules antiépileptiques puis les interactions avec les autres classes thérapeutiques. Chaque chiffre dans les tableaux suivants correspond à une interaction entre un ou plusieurs médicaments qui seront développés ci-après.

	CBZ	ESM	GBP	LTG	LEV	OXC	PB/ PMR	PHT	TGB	TPM	VPA	VGB	FBM	PGB	ZNS	STP	LCM	RFM
VGB								18					20					25
VPA	3	9		11			14	15	16	17			19			23		26
TPM	8						8	8			17							
TGB	7						7	7			16					23		
PHT	2	4		5		6,12	13		7	8	15	18	19		21	23	24	25
PB/ PMR	1	4		5		6		13	7	8	14		19		21	23	24	25
OXC	6			10			6	6,12					20					
LEV																		
LTG	5					10	5	5			11		20				22	
GBP																		
ESM	4						4	4			9					23		
CBZ		4		5		6	1	2	7	8	3		19		21	23	22,24	25
FBM	19			20		20	19	19			19	20						
PGB																	22	
ZNS	21						21	21										
STP	23	23					23	23	23		23							
LCM	22,24			22			24	24						22				
RFM	25						25	25			26	25						

Tableau 12 : Interactions entre les molécules antiépileptiques

(Mise à jour de l'article de Semah, F : interactions avec les antiépileptiques [52, 69])

-  Absence d'interaction cliniquement significative reportée dans la littérature
-  Interactions nécessitant des précautions d'emploi
-  Interactions déconseillées

1. Carbamazépine + phénobarbital/primidone

Chez les patients qui prennent de la primidone, la carbamazépine peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de primidone. Au contraire pour un patient sous phénobarbital, l'addition de carbamazépine entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de phénobarbital.

Chez ceux recevant concomitamment un traitement à base de phénobarbital, de phénytoïne ou de primidone, les concentrations plasmatiques de carbamazépine sont

inférieures de 20 à 25% et les concentrations plasmatiques du métabolite actif, le carbamazépine-époxyde, sont identiques ou légèrement supérieures à celles mesurées chez les patients sous carbamazépine seule.

2. Carbamazépine + phénytoïne

La concentration plasmatique de phénytoïne peut diminuer, augmenter ou rester inchangée à la suite de l'addition de carbamazépine. La diminution des concentrations plasmatiques reflète vraisemblablement une induction de l'isoenzyme CYP 2C9/19, alors que le mécanisme par lequel la carbamazépine peut provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de phénytoïne reste inconnu.

3. Carbamazépine + acide valproïque

Une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine, le carbamazépine-époxyde a été rapportée lors de l'addition d'acide valproïque, alors que la concentration plasmatique de carbamazépine restait inchangée ou diminuait légèrement. Cette interaction est due à l'inhibition de l'époxyde hydrolase, enzyme responsable du métabolisme du métabolite époxydique, par l'acide valproïque.

Des effets indésirables neurologiques pourraient apparaître en raison des concentrations plasmatiques élevées du carbamazépine-époxyde.

4. Carbamazépine, phénobarbital/primidone ou phénytoïne + éthosuximide

Lors de l'administration d'inducteurs enzymatiques (CBZ, PHT, PB/PMR), la clairance de l'éthosuximide augmente. Si le patient prend un ou plusieurs antiépileptiques inducteurs enzymatiques, il faut accroître la posologie de l'éthosuximide de 20 à 50% par rapport à celle de l'éthosuximide en monothérapie.

5. Carbamazépine, phénobarbital/primidone ou phénytoïne + lamotrigine

Ces antiépileptiques inducteurs enzymatiques augmentent significativement la clairance de la lamotrigine par induction de sa glucuronoconjugaison. L'instauration du traitement par lamotrigine doit donc se faire à doses plus élevées et les doses d'entretien seront 2 à 4 fois plus élevées que pour un patient traité par lamotrigine seule.

6. Carbamazépine, phénobarbital/primidone, phénytoïne + oxcarbazépine

La co-administration d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques diminue de 25 à 40% la concentration plasmatique du métabolite actif de l'oxcarbazépine, la 10-hydroxy-carbamazépine.

L'addition d'oxcarbazépine chez les patients traités par carbamazépine ou phénobarbital provoque une diminution de 15% de la concentration plasmatique de carbamazépine et augmente de 14 % la concentration plasmatique du phénobarbital.

7. Carbamazépine, phénobarbital/primidone ou phénytoïne + tiagabine

Ces antiépileptiques augmentent significativement la clairance de la tiagabine en provoquant l'induction de l'isoenzyme CYP3A4.

8. Carbamazépine, phénobarbital/primidone ou phénytoïne + topiramate

La carbamazépine et la phénytoïne augmentent de 40 à 50% la clairance du topiramate en provoquant l'induction de son métabolisme sous le contrôle du cytochrome P450. Le phénobarbital et la primidone doivent également induire l'induction du métabolisme du topiramate. Une diminution de la posologie du topiramate doit être envisagée en cas de diminution ou d'arrêt des antiépileptiques inducteurs enzymatiques associés.

Le topiramate peut induire l'augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Elles doivent donc être contrôlées après l'instauration du traitement par le topiramate ou après en avoir ajusté les doses.

9. Acide valproïque + éthosuximide

Les études des effets de l'acide valproïque sur l'éthosuximide ont abouti à des résultats contradictoires : augmentation ou diminution de la concentration plasmatique de l'éthosuximide ou aucun changement après addition de l'acide valproïque. Compte-tenu des éventuelles variations de concentrations plasmatiques des deux molécules, les taux plasmatiques des deux médicaments doivent être surveillés en cas d'association.

10. Lamotrigine + oxcarbazépine

En cas de co-administration avec l'oxcarbazépine, les concentrations plasmatiques de lamotrigine peuvent diminuer. En cas de changement d'une bithérapie lamotrigine/carbamazépine par de l'oxcarbazépine, on peut rencontrer une augmentation des

concentrations plasmatiques de lamotrigine dues à la moindre importance de l'induction du métabolisme de la lamotrigine par l'oxcarbazépine.

11. Lamotrigine + acide valproïque

L'acide valproïque peut réduire de 40 à 60% la clairance de la lamotrigine par inhibition de sa glucuroconjugaison. Le traitement concomitant par l'acide valproïque est un facteur de risque de survenue d'une éruption cutanée imputable à la lamotrigine. Il faut donc commencer avec une dose faible, puis augmenter progressivement la posologie afin de réduire le risque d'éruption cutanée grave lors de l'instauration de lamotrigine chez des patients déjà sous acide valproïque.

La lamotrigine diminue d'environ 25% les concentrations plasmatiques d'acide valproïque par induction de sa glucuroconjugaison.

12. Oxcarbazépine + phénytoïne

A des posologies supérieures à 1200mg par jour, la co-administration d'oxcarbazépine peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de phénytoïne. Cet effet est dû à une inhibition de l'isoenzyme CYP 2C19 par l'oxcarbazépine et son métabolite actif, la 10-hydroxy-carbamazépine(MHD).

13. Phénobarbital/primidone + phénytoïne

A la suite de l'addition de l'une des molécules à l'autre, on peut observer des variations des concentrations plasmatiques (augmentation ou diminution) pour le phénobarbital comme pour la phénytoïne. Il est donc important de surveiller les concentrations plasmatiques des médicaments et la réponse clinique du traitement.

14. Phénobarbital/primidone + acide valproïque

L'acide valproïque inhibe la N-glycosidation et la p-hydroxylation du phénobarbital médiée par le cytochrome P450, il augmente donc les concentrations plasmatiques de phénobarbital lorsqu'il lui est associé. De même lors de la co-administration d'acide valproïque à la primidone, on observe une augmentation comparable des concentrations plasmatiques de phénobarbital sans modifier les concentrations de primidone.

A l'inverse, la primidone augmente la clairance de l'acide valproïque, il faudra donc réajuster les doses à l'introduction de la primidone.

15. Phénytoïne + acide valproïque

La fraction libre de la phénytoïne augmente lors de l'administration concomitante d'acide valproïque par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques. On peut donc rencontrer des signes de toxicité après l'addition d'acide valproïque.

16. Tiagabine + acide valproïque

L'addition de tiagabine entraîne une petite diminution (10%) de la concentration plasmatique de l'acide valproïque, cliniquement non significative. L'acide valproïque, lui, ne semble pas modifier la pharmacocinétique de la tiagabine.

17. Topiramate + acide valproïque

L'addition de topiramate peut induire une légère diminution de la concentration plasmatique de l'acide valproïque. Ces variations n'ont vraisemblablement aucune importance clinique mais justifie la surveillance étroite en cas d'addition ou d'arrêt d'un de ces deux médicaments.

18. Vigabatrin + phénytoïne

Le vigabatrin peut diminuer de 20 à 30% le taux plasmatique de phénytoïne. Cette interaction n'apparaît que chez certains patients et la diminution des taux de phénytoïne ne s'observent qu'après une période de 2 à 3 semaines de prises. L'importance clinique est habituellement modeste et ne requiert généralement pas d'ajustement de la posologie de phénytoïne.

19. Felbamate + carbamazépine, phénobarbital/primidone, phénytoïne ou acide valproïque

Le felbamate diminue la concentration plasmatique de carbamazépine de 25% et augmente son époxyde de 50%. Le felbamate inhibe la clairance de la phénytoïne de manière dose-dépendante, la concentration plasmatique de phénytoïne peut augmenter de 20 à 60%. Il peut aussi augmenter les taux plasmatiques de phénobarbital et de valproate de sodium.

A l'inverse, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital diminuent d'environ 20% la concentration plasmatique de felbamate. Le valproate de sodium a un effet minime sur la clairance du felbamate.

20. Felbamate + lamotrigine, oxcarbazépine ou vigabatrin

Pour ces molécules, les modifications de paramètres cinétiques peuvent être statistiquement significatives, les interactions médicamenteuses ne peuvent être exclues. L'ajustement des posologies doit être basé sur la clinique et la tolérance au traitement.

21. Zonisamide + carbamazépine, phénobarbital/primidone ou phénytoïne

La carbamazépine, le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne peuvent diminuer la concentration plasmatique du zonisamide. Il est peu probable que ces effets soient cliniquement significatifs lorsqu'il est ajouté au traitement en cours ; cependant, les concentrations de zonisamide peuvent être modifiées en cas d'arrêt, d'ajustement de la posologie ou d'instauration d'un traitement par des antiépileptiques ou d'autres médicaments inducteurs du CYP3A4, et il peut être nécessaire, dans ce cas, d'adapter la posologie du zonisamide.

22. Lacosamide + carbamazépine, lamotrigine ou prégabaline

La lacosamide doit être administrée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour être associés à un allongement de l'espace PR comme la carbamazépine, la lamotrigine et la prégabaline.

23. Stiripentol + carbamazépine, éthosuximide, phénobarbital/primidone, phénytoïne, tiagabine ou acide valproïque

Le stiripentol inhiberait les isoenzymes 2C19 et 3A4 du CYP450. Cela peut donc induire une augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine, l'éthosuximide, le phénobarbital/primidone, la phénytoïne et l'acide valproïque, avec un risque de surdosage. Un contrôle des concentrations plasmatiques de ces anticonvulsivants associés au stiripentol, avec une adaptation éventuelle de leur dose, est recommandé.

24. Lacosamide + carbamazépine, phénobarbital/primidone ou phénytoïne

L'addition de carbamazépine, phénobarbital/primidone ou phénytoïne chez un patient traité par lacosamide peut diminuer les concentrations plasmatiques de lacosamide de 25%.

25. Rufinamide + carbamazépine, phénobarbital/primidone, phénytoïne ou vigabatrin

Les concentrations plasmatiques de rufinamide peuvent être abaissées lors de l'administration concomitante avec la carbamazépine, la phénytoïne, la vigabatrine ou la

primidone.

26. Rufinamide + acide valproïque

Lors de l'instauration d'un traitement par valproate de sodium chez des patients traités par rufinamide, une augmentation importante des taux sériques de rufinamide peut être observée. Les augmentations sont plus marquées chez les patients de faible poids (<30kg) et par conséquent une diminution de la dose de rufinamide doit être envisagée chez ces patients lors de l'instauration d'un traitement par le valproate de sodium.

❖ Interactions avec les autres classes de médicaments

Nous verrons dans le tableau 12 ci-dessous toutes les interactions des antiépileptiques avec les autres classes pharmacologiques. Il ne sera développé ensuite que les interactions contre-indiquées et déconseillées [52].

	CBZ	ESM	GBP	LTG	LEV	OXC	PB/ PMR	PHT	TGB	TPM	VPA	VGB	FBM	PGB	ZNS	STP	LCM	RFM
Alcaloïdes de l'ergot																46		
Analgésiques narcotiques			39															
Antiacides			40															
Anti-arythmiques																		
Anticoagulants oraux																		
ATD IRS											44							
ATD tricycliques																		
Antifongiques	27						27	42										
Antihistaminiques																		
Neuroleptiques atypiques	28										44							
Neuroleptiques classiques											44							
Antituberculeux	29																	
Aspirine																		
Benzodiazépines																		49
Bêta-bloquants																		
Immunosuppresseurs						41										47		
Contraceptifs oraux	30			30		30	30	30		30			30					30
Corticoïdes																		
Cytotoxiques																		
Danazol																		
Digoxine																		50
Diurétiques																		
Inhibiteurs calciques																		
Inhibiteurs H2								43										
Inhibiteurs de la pompe à protons																		
Inhibiteurs de protéase	31						31	31										
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase																		
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase																		
Jus de pamplemousse	32																	
Lévodopa																		
lithium	33																	
Macrolides	34																	
Méfloquine																		
Millepertuis	35	38		38			38	38		38	38							
Propoxyphène	36																	
Quinolones																		
Statines																		48
Tétracyclines																		
Théophylline																		
Thyroxine																		
Ticlopidine																		
tramadol	37																	

Tableau 13 : Interactions des antiépileptiques avec les autres classes thérapeutiques

(Mise à jour de l'article de Semah, F : interactions avec les antiépileptiques [69])

- Interactions contre-indiquées
- Interactions déconseillées
- Interactions nécessitant des précautions
- Pas d'interactions

27. Carbamazépine, phénobarbital/primidone + antifongiques

Risque de baisse de l'efficacité des antifongiques surtout pour le voriconazole par augmentation de son métabolisme par la carbamazépine.

28. Carbamazépine + neuroleptiques atypiques

Risque de majoration des effets hématologiques graves avec la clozapine.

29. Carbamazépine + antituberculeux

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique par l'isoniazide.

30. Carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital/primidone, phénytoïne, topiramate, felbamate et rufinamide + contraceptifs oraux

Ces antiépileptiques (sauf la lamotrigine) diminuent l'efficacité contraceptive par augmentation de son métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Risque de diminution de la concentration et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique avec les contraceptifs oraux.

31. Carbamazépine, phénobarbital/primidone et phénytoïne + inhibiteurs de protéases

Les inducteurs enzymatiques peuvent entraîner une diminution de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique.

32. Carbamazépine + jus de pamplemousse

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme par le jus de pamplemousse.

33. Carbamazépine + lithium

Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, une confusion, une somnolence, une ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.

34. Carbamazépine + macrolides

L'association de la carbamazépine avec l'érythromycine entraîne une augmentation

des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Son association avec la télithromycine entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par l'inducteur enzymatique.

35. Carbamazépine + millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.

36. Carbamazépine + propoxyphène

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de carbamazépine.

37. Carbamazépine + tramadol

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du tramadol.

38. Ethosuximide, lamotrigine, phénobarbital/primidone, phénytoïne, topiramate et valproate de sodium + millepertuis

Risque de diminution et de baisse de l'efficacité des antiépileptiques.

39. Gabapentine + analgésiques narcotiques

La morphine peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de gabapentine. Il faut donc surveiller le patient à la recherche de signes de dépression du SNC, tels que somnolence, et la dose de gabapentine ou de morphine doit être réduite en conséquence.

40. Gabapentine + antiacides

L'administration concomitante de gabapentine et d'antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium peuvent réduire la biodisponibilité de la gabapentine. Il est recommandé de prendre la gabapentine au moins deux heures après la prise d'antiacides.

41. Oxcarbazépine + immunosuppresseurs

L'oxcarbazépine entraîne la diminution des concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) par induction de leurs métabolismes hépatiques.

42. Phénytoïne + antifongiques

Risque d'inefficacité de l'itraconazole et de son métabolite par augmentation de son métabolisme hépatique.

43. Phénytoïne + inhibiteurs H₂

Si la dose de cimétidine est supérieure à 800mg/j, il peut y avoir une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec possibilité d'apparition des signes habituels de surdosage. Il faut une surveillance clinique étroite et une adaptation des concentrations de phénytoïne pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

44. Valproate de sodium + antidépresseur inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, neuroleptiques typiques et atypiques et tramadol

Ces médicaments sont proconvulsivants ou abaissent le seuil épileptogène. Il est donc déconseillé d'associer ces molécules avec le valproate de sodium.

45. Valproate de sodium + méfloquine

Risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine.

46. Stiripentol + alcaloïdes de l'ergot de seigle

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités dû à l'inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

47. Stiripentol + immunosuppresseurs

Augmentation de la concentration sanguine des immunosuppresseurs par diminution de leur métabolisme hépatique.

48. Stiripentol + statines

Augmentation du risque d'effets indésirables dose-dépendants tels qu'une

rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

49. Rufinamide + benzodiazépines

Diminution des concentrations plasmatiques de triazolam par induction du métabolisme hépatique de la benzodiazépine.

50. Rufinamide + digoxine

Le rufinamide peut diminuer l'exposition aux médicaments métabolisés par le CYP 3A4, il faut donc adapter la posologie de ces médicaments administrés concomitamment. La digoxine qui est un médicament à marge thérapeutique étroite, doit aussi être avoir une posologie adaptée en cas d'administration avec le rufinamide.

Nous avons accès aux interactions médicamenteuses dans de nombreuses bases de données comme le Vidal, thériaque et les logiciels de vente dans les officines qui nous accompagnent au quotidien.

5. La pharmacorésistance [70], [54], [48]

La pharmacorésistance peut se définir par « **la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant, suivant, depuis au moins 2 ans, un traitement antiépileptique correctement prescrit** [71], [72].»

Cependant, la notion de pharmacorésistance est une notion relative qui dépend de plusieurs facteurs et l'établissement de la chimiorésistance doit être considéré au cas par cas. Il n'y a pas de consensus quant

- au **nombre de médicaments antiépileptiques essayés**, aux types de ces médicaments et aux combinaisons de ces traitements. On sait qu'après un échec de monothérapie bien conduite, 10 à 15% des malades seulement seront ensuite contrôlés par l'essai d'une nouvelle monothérapie. La place des nouveaux antiépileptiques est également difficile à préciser : ceux-ci n'améliorent en effet la situation de façon radicale que dans moins de 10% des épilepsies partielles pharmacorésistantes jusqu'à présent.

- le **délai de définition d'une pharmacorésistance** : classiquement le délai retenu est celui de 2 ans. Ce délai doit être réduit dans certaines conditions, en particulier pour l'enfant chez lequel l'épilepsie peut retentir sur un cerveau en voie de maturation. Par ailleurs, les épilepsies partielles rebelles de l'enfant sont souvent en rapport avec une lésion corticale, dont l'ablation chirurgicale a plus de chance d'être efficace si le délai d'intervention est précoce [73].

Dans 60% des cas, une épilepsie pharmacorésistante est une épilepsie partielle [74].

Lors de l'échec d'une première monothérapie, après augmentation de la posologie du médicament jusqu'au seuil où les premiers effets indésirables doses dépendants seront ressentis par le patient, sans aucune amélioration d'efficacité du traitement, un changement de stratégie thérapeutique s'impose.

Il faut d'abord s'assurer qu'il y a une **bonne compliance du patient** pour son traitement, que le **diagnostic d'épilepsie** ou de syndrome épileptique est **correct** et qu'il ne s'agit pas de pseudo-crisis d'épilepsie. Ce sont les causes les plus fréquentes de pseudo-pharmacorésistance.

Ensuite, la première stratégie consiste à effectuer un changement de monothérapie en intervertissant les molécules de première intention.

En cas d'échec, la deuxième stratégie à mettre en place est une bithérapie avec des médicaments ayant des mécanismes d'action supposés différents. Il faudra être prudent si on utilise des antiépileptiques inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Après l'échec de plusieurs bithérapies, une trithérapie a peu de chance de contrôler l'épilepsie [75].

En cas d'inefficacité des mesures vues précédemment, le patient devra être **réévalué en centre spécialisé**. A cette étape, il faudra se tourner vers les traitements alternatifs présentés dans le prochain paragraphe, comme le traitement chirurgical, le régime cétogène... ou encore l'essai de molécules antiépileptiques en cours de développement.

II. Le traitement chirurgical

La chirurgie de l'épilepsie a connu un essor considérable depuis les années 1980, même si le concept est largement connu depuis la fin du XIX^{ème} siècle (V. Horsley).

La **chirurgie de l'épilepsie** s'adresse aux **patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmacorésistante sévère (EPPR)**. Son but est de supprimer ou de diminuer de

façon significative la fréquence des crises, dans l'espoir d'améliorer la qualité de vie du patient.

Il existe différents types d'opérations que nous détaillerons ci-dessous.

1. Les critères d'éligibilité pour une chirurgie de l'épilepsie [73], [76], [77],[78], [79]

Il n'existe pas à proprement parler de critères d'éligibilité à la chirurgie de l'épilepsie. Cependant, certaines conditions doivent être remplies :

- Une épilepsie grave : La notion de gravité d'une épilepsie est toujours relative, il faudra tenir compte de la **sévérité des crises** (perte de conscience, traumatismes...) et du **retentissement de la maladie sur la vie** professionnelle, sociale, scolaire du patient.
- Une épilepsie pharmacorésistante : seront pris en compte les critères développés au paragraphe précédent.
- Une épilepsie localisable et unifocale : Les patients ayant une épilepsie dont les crises ont une **origine «localisable»** et **une zone épileptogène unique** sont potentiellement candidats à la chirurgie. Les données cliniques de l'interrogatoire sont très importantes à recueillir, la description d'une même séquence clinique orientera vers une organisation anatomo-fonctionnelle unique des crises. Cependant, la description de crises de sémiologie différente chez un même patient peut parfois donner à tort une suspicion de multifocalité de l'épilepsie. Il peut, en effet, exister une symptomatologie commune à toutes les crises mais des variations dans la durée, l'expression de signes tardifs ou l'existence d'une généralisation secondaire qui ont pu induire en erreur.

Seule l'analyse des crises en vidéo-EEG et l'établissement des premières corrélations électro-cliniques pourront apporter des réponses définitives à l'unifocalité de l'épilepsie.

Parfois, seule une investigation invasive pourra répondre à cette question (stéréoelectroencéphalographie, électrocorticographie).

- Une zone épileptogène chirurgicalement abordable : **Aucune séquelle ne peut être imposée en échange de la guérison**, à moins que celle-ci ne soit minime en comparaison de la suppression des crises. En effet, l'ablation de certaines régions cérébrales pourrait être à l'origine de déficits neurologiques et/ou neuropsychologiques inacceptables pour le patient. Certaines aires corticales sont

inaccessibles à la chirurgie et l'appréciation de leur implication inaugurale au cours des accès représente une étape décisionnelle importante. Certains patients ont un déficit permanent (ex : hémiplégie, hémianopsie...) qui peut autoriser à intervenir dans des régions hautement fonctionnelles.

- L'âge du patient : Il n'y a **pas de limites d'âge stricto sensu** pour la chirurgie de l'épilepsie. Chez l'enfant, des interventions précoces peuvent éviter une dégradation des fonctions cognitives, la déscolarisation ou des troubles du comportement. A l'inverse, on peut proposer à des patients de plus de 50 ans une chirurgie, en évaluant ses possibilités en termes d'investigations et d'interventions neurochirurgicales limitées.

2. Explorations préchirurgicales [73], [78], [80]

Le bilan préchirurgical doit permettre de définir au mieux les limites de l'exérèse chirurgicale et de choisir la technique chirurgicale la mieux adaptée. L'élément crucial du pronostic ultérieur de la chirurgie est l'adéquation entre l'étendue de l'exérèse et la délimitation de la zone épileptogène.

Ce bilan nécessite une équipe pluridisciplinaire : neurologues, neurophysiologistes, neurochirurgiens, neuropsychologues, neuroradiologues, psychologues et s'effectue dans une unité d'épileptologie.

a) Investigations non invasives (phase I)

- **Approche clinique et neuropsychologique**

La première étape est le recueil des données cliniques : l'histoire du patient, ces antécédents, la sévérité des crises, leurs sémiologies, les données des IRM et des EEG déjà réalisés.

Ensuite, un bilan neuropsychologique est toujours nécessaire évaluant globalement les capacités du patient et recherchant des déficits spécifiques pouvant orienter vers une localisation cérébrale.

L'ensemble de ces données peut inciter à poursuivre les explorations (localisation unique à distance des zones fonctionnelles) ou à faire craindre une contre-indication (localisation multifocale ou en pleine zone fonctionnelle).

- **Explorations électrophysiologiques**

- EEG intercritiques

Les EEG-vidéos prolongés fournissent de longs **EEG intercritiques** pendant la veille et le sommeil qui permettent d'analyser la distribution spatiale des pointes et des ondes lentes intercritiques. Cette méthode d'investigations est très utilisée mais n'apporte pas toujours de réponse qu'en à la localisation de la zone épileptogène.

- Enregistrements vidéo-EEG des crises

Ces enregistrements permettent **l'observation clinique des crises** et **l'étude de l'EEG critique**. Elle se fait en hospitalisation, la survenue des crises est facilitée par le sevrage médicamenteux et la privation de sommeil. Deux techniques sont disponibles, soit l'examen direct du patient au laboratoire par un technicien expérimenté, soit un monitoring continu dans un service d'hospitalisation traditionnel qui permet de voir un plus grand nombre de crises. L'intervention du technicien permet de souligner des aspects sémiologiques que l'on voit difficilement à la vidéo.

En effet, l'analyse des signes cliniques per et postcritiques et leur dynamique au cours des crises, corrélées aux modifications de l'EEG, sont une étape essentielle pour poser une hypothèse ou des hypothèses fiables sur l'origine anatomique des crises et leur propagation.

- **Explorations morphologiques d'imagerie cérébrale**

L'imagerie cérébrale morphologique est actuellement un outil indispensable dans le bilan préchirurgical, basée essentiellement sur l'IRM_C.

L'IRM_C permet la détection d'anomalies structurales potentiellement épileptogènes et une étude anatomique précise indispensable pour l'implantation d'électrodes profondes ou l'acte chirurgical.

Les caractéristiques techniques minimales recommandées par la LICE sont la réalisation d'images en pondération T1 et T2 ; une acquisition dans les trois axes et des épaisseurs de coupe les plus fines possibles ; éventuellement complétées de séquences FLAIR, de séquences avec injection de gadolinium et de méthodes quantitatives.

- **Explorations métaboliques**

Différentes méthodes peuvent être utilisées selon les centres : le SPECT, la TEP et la SMR. (cf. partie I chap. VI c) p.62)

En effet, elles permettent de suspecter les régions ayant participées à la crise.

Au terme de ces explorations non invasives, trois situations sont possibles. Si tous les examens cités ci-dessus sont concordants et que les régions hautement fonctionnelles ne sont pas mises en jeu, il est possible d'**opérer sans autre exploration**. Si l'épilepsie est multifocale ou si les zones fonctionnelles sont impliquées de façon majeure, une **chirurgie ne peut être envisagée**. Si plusieurs hypothèses peuvent être émises, **une exploration par électrodes invasives est nécessaire** (stéréoélectroencéphalographie, électrocorticographie).

b) Les explorations invasives (phase II)

La stéréoélectroencéphalographie (SEEG) et l'électrocorticographie (EcoG) permettent d'aboutir à une **définition précise des régions anatomiques** à l'origine des crises et de leurs voies de propagation.

Ces méthodes sont basées sur la mise en place d'électrodes sous-durales (EcoG) ou intracérébrales (SEEG), toujours couplées à un enregistrement vidéo pour avoir des corrélations entre les données cliniques et les activités électriques. La SEEG permet l'enregistrement en période critique et intercritique des activités électriques anormales de proche en proche des structures profondes aux plus externes (vue en «3D»).

Les tracés recueillis par les électrodes sous-durales ou intracérébrales ont l'intérêt de ne pas être parasités par les artefacts cutanés, musculaires, osseux, méningés et liquidiens de l'EEG de scalp. Elles sont laissées en place plusieurs jours pour avoir une exploration complète comprenant au moins l'enregistrement de crises et une cartographie fonctionnelle.

Ces électrodes permettent aussi d'effectuer des stimulations électriques directes sur les structures explorées qui étudient leur rôle fonctionnel et peuvent reproduire les signes cliniques des crises (stimulation directe de la zone épileptogène).

Dans tous les cas, les électrodes sont placées pour répondre à des hypothèses formulées après les explorations non invasives (phase I) et n'étudient en aucun cas l'ensemble du cerveau. **Elles permettent un traitement chirurgical sur mesure**. Ces techniques sont peu dangereuses à partir du moment où elles sont réalisées par des équipes

expérimentées (la morbidité est de 1 à 2%).

c) Autres explorations

Le test de Wada consiste à injecter dans la carotide un barbiturique d'action rapide, l'amobarbital sodique, qui sidère quelques secondes un hémisphère et permet de déterminer la dominance hémisphérique lorsqu'elle est cliniquement ambiguë. Il permet aussi de tester les possibilités mnésiques de chaque hémisphère.

3. Les interventions neurochirurgicales [78]

Lorsque l'indication chirurgicale est retenue suite à une évaluation de phase I et/ou II, la méthodologie chirurgicale à but thérapeutique va être déterminée. Les interventions chirurgicales ont pour but une amélioration, voir un contrôle complet des crises et secondairement une amélioration de la qualité de vie.

Il existe deux catégories de chirurgie, la chirurgie curative et celle à objectif palliatif.

a) La chirurgie de l'épilepsie à but curatif

- **Lésionectomie**

Elle est indiquée lorsqu'une relation entre une lésion et l'épilepsie a été établie lors des investigations préchirurgicales. Cette chirurgie consiste à ne réséquer que la lésion. Dans ces circonstances, un contrôle complet et à long terme de l'épilepsie peut être atteint chez 50 à 80% des patients. La stratégie lésionectomie plus (marge de tissu adjacent) est préférée par certains chirurgiens et est souvent nécessaire.

- **Cortectomie**

Elle consiste en la résection de matière grise, de cortex. Cette technique est utilisée quand la zone épileptogène est relativement focale. La cortectomie la plus souvent pratiquée est au niveau du lobe frontal, avec des résultats de l'ordre de 50 à 60% des patients ayant un contrôle de leurs crises.

- **Lobectomie**

Elle consiste en la résection d'un lobe complet. La lobectomie temporale antérieure pour une épilepsie partielle complexe et sclérose temporale médiane est la chirurgie la plus

fréquente chez les adultes. Le contrôle complet des crises se retrouve chez 70 à 80% des patients. Les résultats des lobectomies autres que temporale sont moins satisfaisants, le contrôle des crises se retrouve seulement pour 50% des patients.

- **Résections multilobaires**

Les résections multilobaires (temporo-pariéto-occipitales ou frontotemporales) sont indiquées en présence d'un processus lésionnel étendu mais épargnant certains lobes, en effet si certaines portions de l'hémisphère sont épargnées et permettent une fonction motrice ou visuelle encore utile, l'hémisphérectomie est contre-indiquée. Les résultats des chirurgies multilobaires sont très satisfaisants, le contrôle des crises est de l'ordre de 70 à 80%.

- **Hémisphérectomie/Hémisphérotomie**

L'hémisphérectomie consiste en la résection anatomique d'un hémisphère. L'évolution des techniques chirurgicales a conduit à substituer la résection par la déconnexion de l'hémisphère appelée hémisphérotomie. Elle est indiquée dans les pathologies hémisphériques étendues à tout l'hémisphère. La chirurgie hémisphérique contrôle les crises chez environ 80% des patients.

b) La chirurgie de l'épilepsie à but palliatif

- **La callosotomie**

Elle consiste en une section partielle ou complète du corps calleux. Cette chirurgie est indiquée pour une épilepsie dont la physiologie dépend d'une propagation bilatérale par le corps calleux et d'une bilatéralisation. Les crises épileptiques typiques pour une callosotomie sont les crises généralisées atoniques. Les résultats sur les crises sont : rarement un arrêt complet et une diminution de 70 à 80% des crises chez 70% des patients.

La callosotomie est une intervention qui est graduellement remplacée par la stimulation du nerf vague qui semble apporter des bénéfices comparables avec moins de morbidité chirurgicale.

- **Les transections sous-piales**

Elles consistent en de multiples sections corticales parallèles les unes des autres, espacées environ de 5mm, avec comme objectif l'interruption des fibres horizontales visant à empêcher la propagation d'une activité épileptique tout en préservant l'intégrité des fibres verticales, permettant de sauvegarder la fonction. La réduction de la fréquence des crises est

variable selon l'étiologie de l'épilepsie.

Ce type de chirurgie s'accompagne de déficit neurologique permanent chez 20% des patients et la fréquence des crises simples augmente chez 15 à 20% des patients.

III. Les autres alternatives thérapeutiques

1. la stimulation du nerf vague [80], [81], [82], [83]

La stimulation du nerf vague (SNV) consiste à délivrer une stimulation électrique intermittente sur son trajet cervical. Une procédure chirurgicale sous anesthésie générale est indispensable pour mettre en place une électrode sur le nerf vague gauche et implanter un générateur électrique en sous-cutané dans la région infra-claviculaire.



Figure 14 : Matériel utilisé pour la SNV et schéma de son implantation

La première implantation chez l'homme date de 1988. Depuis la SNV est indiquée comme traitement adjuvant de l'épilepsie pour les patients présentant une épilepsie partielle réfractaire, récusés pour une chirurgie d'exérèse, soit parce que l'épilepsie n'est pas unifocale, soit à cause du risque fonctionnel majeur que l'exérèse entraînerait.

Plus de 20 000 patients à travers le monde ont pu bénéficier de cette thérapeutique.

- **Principes et mécanismes d'action**

La SNV consiste à **délivrer une stimulation électrique au nerf vague gauche** sur son trajet cervical 24h sur 24, mais **de manière intermittente** (30 secondes toutes les 5 minutes). La fréquence de stimulation est de 30 cycles par seconde et la durée de chaque choc est de 500 microsecondes avec une intensité qui varie de 0.25 à 2.5 milliampères. Les réglages des paramètres du stimulateur peuvent être modifiés en fonction de la réponse au traitement du patient. De plus, à l'aide d'un aimant, le patient ou son entourage peut déclencher lui-même une stimulation à la demande au début d'une crise pour diminuer son intensité ou améliorer la période post-ictale.

Le mode d'action antiépileptique de la SNV reste inconnu. Il semble que le noyau du tractus solitaire, le locus coeruleus, les noyaux du raphé et le thalamus aient un rôle prépondérant dans le mécanisme multifactoriel de la SNV. On retrouve d'après certaines études, une diminution de la concentration des neurotransmetteurs excitateurs dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) et une augmentation de la concentration de neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA). De plus, l'effet bénéfique de la stimulation vagale résulterait de la désynchronisation de l'activité électrique cérébrale [84].

Trois types d'action antiépileptique ont été démontrés pour la SNV. Tout d'abord, un effet aigu : **une crise peut être atténuée** ou bloquée par application d'une stimulation vagale après le début de la crise. Ensuite, **un effet prophylactique aigu** : les méthodes utilisées pour déclencher les crises sont moins efficaces pendant les minutes qui suivent un train de stimulation vagale. Enfin, **un effet prophylactique progressif chronique** : la réduction de la fréquence de crises est plus importante après une stimulation chronique qu'en aigu.

- **Efficacité et effets indésirables**

Globalement, entre 40 et 50% des patients estiment la réduction de la fréquence de leurs crises à au moins 50% (patients répondeurs) avec la thérapie SNV. On peut voir que le

nombre de patients répondeurs augmente de 6 mois à trois ans après l'implantation du stimulateur. Puis après trois ans, il y a une stabilisation du nombre de répondeurs au traitement.

Les effets indésirables liés au geste chirurgical sont rares. L'infection des sites opératoires est la plus fréquente, touchant entre 1,5 et 3 p. 100 des patients. D'autres complications plus rares peuvent survenir : un hématome autour du stimulateur, une lésion du nerf entraînant une paralysie de la corde vocale, une bradycardie voire une asystolie (<0,1 p. 100 des cas).

Les effets indésirables les plus fréquents, après la pose du stimulateur, sont une altération de la voix et des sensations douloureuses pharyngées lors des trains de stimulation, des céphalées, des nausées, de la toux et une dyspnée. Le patient peut éteindre le système en posant l'aimant sur le stimulateur et en l'y fixant, si la stimulation devient inconfortable ou pour éviter les modifications de la voix lors de certaines situations.

2. La diète cétogène [85], [86]

Le régime cétogène a été proposé initialement dans les années 1920 pour le traitement des épilepsies réfractaires de l'enfant, à la suite de l'observation des effets positifs du jeûne (et donc de la cétose) sur l'épilepsie. Il connaît un regain d'intérêt depuis les années 1990.

- **Principes et mécanismes d'action**

La diète cétogène est un **régime thérapeutique très strict** et rigoureusement calculé que l'on utilise **pour créer une cétose** alors que le sujet reçoit un apport énergétique suffisant. Il est basé sur une très forte consommation de lipides avec une proportionnalité particulière en grammes entre les graisses de l'alimentation et le non gras (protides et glucides). L'apport massif de lipides associé à une diminution des glucides ouvre une voie métabolique différente entraînant la production de corps cétoniques. L'efficacité de ce traitement apparaît entre de 2 à 14 jours selon les patients.

Ce régime apporte la quantité nécessaire de protides et de glucides pour subvenir aux besoins du cerveau et assurer la croissance chez l'enfant.

La cétose se vérifie par des bandelettes urinaires ou le dosage de cétose dans le sang.

Il existe des compléments alimentaires, comme le Kétocal® sous forme de poudre, qui sont utilisables dans le régime cétogène. La deuxième possibilité est d'utiliser des aliments du

quotidien dans les bonnes proportions.

Les mécanismes d'action du régime cétogène ne sont pas entièrement résolus, on retrouve différentes hypothèses dans la littérature :

- **l'effet anticonvulsivant propre des corps cétoniques**
- la **modulation des systèmes de neurotransmissions**
- la **modulation de l'excitabilité cérébrale** via la modulation des canaux ioniques dont les canaux potassium ATP-dépendants
- un **effet propre des acides gras polyinsaturés** sur la biogénèse mitochondriale.

- **Efficacité et effets indésirables**

L'efficacité du régime cétogène est essentiellement évaluée par la diminution de la fréquence des crises d'épilepsie. Différentes études démontrent aussi que ce régime contribue à améliorer le comportement et l'état cognitif de certains patients. Ces études décrivent une amélioration de l'attention, de la concentration, de la socialisation et des progrès scolaires chez les enfants sous régime cétogène.

Une étude américaine randomisée, réalisée chez 51 patients âgés de 1 à 8 ans, montrait une diminution supérieure à 50% de la fréquence des crises d'épilepsie chez 54, 55, et 40% des patients après trois, six et douze mois de régime.

Le régime cétogène a toujours été considéré efficace seulement chez l'enfant. Depuis quelques années, on s'aperçoit qu'il peut être efficace chez l'adolescent et l'adulte.

Le régime cétogène est contraignant et rigoureux. On retrouve comme effets indésirables de ce traitement des intolérances digestives (nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales), la formation de calculs rénaux, des retards staturo-pondéraux, une dérégulation des cycles menstruels et rarement quelques cas de pancréatites. On peut parfois modifier ou adapter le régime cétogène pour améliorer la tolérance et donc la compliance au traitement.

3. Le Gamma Knife [87], [88], [89]

Le concept de radiochirurgie fût introduit dans les années 1950 par un neurochirurgien suédois, Lars Leksell. Il créa le Gamma Knife, qui fût tout d'abord utilisé pour traiter la névralgie du trijumeau et la maladie de Parkinson. Les premiers cas de patients épileptiques traités par Gamma Knife ont été rapportés en 1995.

- **Principes du Gamma Knife**

Comme tout traitement neurochirurgical, le traitement par Gamma Knife nécessite un **bilan préopératoire** qui comprend une vidéo-EEG, une IRM, un PET-scan et des tests neuropsychologiques. Ces examens permettent de déterminer la localisation la plus précise possible de la lésion à traiter en tenant compte de sa forme et de ses dimensions et d'utiliser ces données pour atteindre avec une très grande précision la lésion avec des rayonnements Gamma.

Les rayons Gamma sont émis par 201 sources de cobalt-60 agencées de manière hémisphérique autour de la tête du patient. Tous ces rayons se concentrent en un point focal où la somme des rayons détermine la dose thérapeutique. Chaque faisceau entraîne sur son trajet une irradiation insuffisante pour léser les structures cérébrales traversées mais la conversion des faisceaux à l'isocentre **délivre une accumulation d'énergie destructrice**.

- **Efficacité et effets indésirables**

Les indications du Gamma Knife dans l'épilepsie sont le plus souvent l'épilepsie temporo-mésiale, l'hamartome hypothalamique et enfin une épilepsie associée à une lésion cérébrale focale (gangliogliome, cavernome, gliome de bas grade...). Les résultats bénéfiques sont obtenus plusieurs mois après l'intervention.

Les résultats rapportés semblent satisfaisants, la radiochirurgie par Gamma Knife paraît une option intéressante pour le traitement des épilepsies réfractaires. Il faudrait cependant qu'un plus grand nombre de patients soient traités et suivis pendant de longues années pour évaluer de façon définitive cette méthode.

La radiochirurgie par Gamma Knife présente une morbidité très faible, un grand confort pour le patient, une période d'hospitalisation de deux jours et une reprise de l'activité normale au bout de quelques jours. Peu d'effets indésirables ont été rapportés, à part quelques cas d'atteintes modérées du champ visuel. On rapporte également des cas de céphalées et de nausées qui régressent très rapidement après l'instauration d'un traitement par corticoïdes.

Partie III : Le patient épileptique

Le pharmacien est un interlocuteur important pour le patient épileptique, il peut lui apporter des conseils pour le bon suivi de son traitement. Il est aussi indispensable qu'il puisse aborder avec lui le retentissement de la maladie dans sa vie quotidienne. Nous verrons dans cette troisième partie l'impact de l'épilepsie sur la grossesse pour une femme épileptique, sur la contraception pour une femme en âge de procréer, sur la vie quotidienne (école, travail, permis de conduire...) des patients épileptiques. Cette partie présentera aussi les aides disponibles pour ces patients.

I. Conduite à tenir en cas de crise d'épilepsie [90]

Il est important de savoir quelle conduite adopter face à une crise d'épilepsie tonico-clonique communément appelée convulsive. La population générale a malheureusement des idées reçues sur la façon de procéder. Par exemple, les personnes veulent souvent mettre un objet dans la bouche de la victime pour éviter qu'elle « n'avale sa langue », ce qui est dangereux (risque de fracture dentaire).

Lorsque l'on est témoin d'une crise d'épilepsie, **il faut** :

- Dégager l'espace autour de la personne afin qu'elle ne se blesse pas
- Protéger sa tête (coussin ou vêtement replié sous sa tête)
- Desserrer ses vêtements (col, ceinture)
- Eventuellement, enlever ses lunettes
- Attendre le retour à la conscience après la crise et poser des questions à la victime
- Si le patient ne reprend pas conscience, le mettre en position latérale de sécurité (PLS) préférentiellement sur le côté gauche et avvertir les secours

Ce **qu'il ne faut pas** faire face à une crise convulsive :

- Déplacer le patient pendant la crise sauf si cela est vraiment nécessaire
- Entraver ses mouvements pendant la crise
- Mettre quelque chose dans sa bouche : On ne peut pas avaler sa langue. Le risque est en période post-critique si le patient reste sur le dos. En effet, il y a souvent une hypotonie musculaire et la langue étant composée de plusieurs muscles, il y a un risque d'affaissement de la langue et une obstruction des voies aériennes supérieures. La mise en PLS suffit à éviter ce risque.
- Lui donner à boire.

II. La femme et l'épilepsie

1. Epilepsie et grossesse [90]

On estime à environ 3000 le nombre de grossesses menées en France chaque année chez des femmes épileptiques. Il est important de préciser ici que 92 à 96% de ces grossesses se déroulent sans complications. Il s'agit toutefois de grossesses à risque nécessitant la mise en place de mesures préventives, souvent une adaptation du traitement antiépileptique et une surveillance conjointe par le neurologue et l'obstétricien. Dans ce chapitre, nous verrons les interactions entre l'épilepsie, les crises épileptiques, le déroulement de la grossesse et le nouveau-né.

a) Influence de la grossesse sur l'épilepsie [91]

Il est difficile de prévoir la fréquence des crises pendant la grossesse à l'échelon individuel. On peut néanmoins affirmer que la majorité des femmes n'aura aucune modification de la fréquence de ces crises (environ 50%). Dans 25 % des cas, la grossesse aggrave l'épilepsie et dans les 25% restants elle l'améliore.

L'incidence des états de mal épileptiques n'est pas augmentée par la grossesse.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'agir sur la fréquence des crises pendant la grossesse :

- Modifications pharmacocinétiques des antiépileptiques, surtout en cas de polythérapie, en rapport avec les perturbations métaboliques dues à la grossesse ;
- Facteurs hormonaux (hyperoestrogénie) ;
- Mauvaise observance du traitement par crainte de l'effet tératogène ou à cause de la survenue de vomissements ;
- Troubles du sommeil dus à la grossesse ou à l'accouchement.

Il est possible d'agir sur certains de ces facteurs, en particulier sur la compliance. La mauvaise observance est souvent liée aux craintes de la mère vis-à-vis des médicaments.

Les crises surviennent plus souvent autour de l'accouchement qu'à un autre moment de la grossesse, soit pendant le travail, soit dans les 24 heures qui suivent l'accouchement. Elles peuvent être dues au manque de sommeil ou à l'oubli du traitement au moment de l'accouchement

b) Influence de l'épilepsie et des antiépileptiques sur la grossesse [91]
[92] [93]

Il est établi que les femmes épileptiques traitées ont un risque de complications obstétricales multipliées par deux par rapport à la population générale, de retard de croissance in utero conduisant à un petit poids de naissance (< 2.5 kg), de mort fœtale, mais surtout de malformations congénitales majeures et mineures dont le risque chez les enfants de femmes épileptiques traitées est globalement multiplié par deux ou trois par rapport à la population générale. On retrouve également des troubles cognitifs chez les enfants de patientes traitées par des antiépileptiques.

Cependant, grâce aux études menées à grande échelle, on peut dire qu'il n'y a pas de risque accru d'avortement spontané, de toxémie gravidique ou de modification de la durée de travail chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale.

❖ **Malformations congénitales majeures**

Le rôle de l'épilepsie dans la survenue de malformations congénitales majeures est probablement secondaire. Selon plusieurs études il n'y a pas de relation entre les malformations et le type d'épilepsie, la sévérité de l'épilepsie et la fréquence des crises pendant le premier trimestre.

Le seul facteur important impliqué dans la genèse de malformations est la prise d'antiépileptiques au cours du premier trimestre de grossesse. Cependant, l'état de mal épileptique convulsif reste associé à une mortalité fœtale et maternelle élevée. En effet, les crises généralisées tonico-cloniques peuvent entraîner une acidose lactique et une diminution du débit sanguin placentaire qui pourraient être délétères pour le fœtus. La patiente ne doit pas arrêter brutalement son traitement lorsqu'elle apprend sa grossesse. Le tableau 13 reprend la tératogénéicité de tous les antiépileptiques au 30/10/2010 :

	CBZ	ESM	GBP	LTG	LEV	OXC	PB/ PMR	PHT	TGB	TPM	VPA	VGB	FBM	PGB	ZNS	STP	LCM	RFM
Tératogène humain	*	-	-	-	-	-	*	*	-	*	**	-	-	-	NC	NC	NC	NC
Données	++	+	+	+++	+	+	+++	+++	/	/	+++	/	/	/	/	NC	NC	NC

Tableau 14: Tératogénécité humaine des antiépileptiques selon les données collectées par le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes) au 30/10/2010 [7]

NC : non connu

/ : pas de données

- : pas de tératogénécité connue

+ : peu de données

* : tératogène

++ : nombre de données moyennes

** : très tératogène

+++ : grand nombre de données

Tous les antiépileptiques classiques (VPA, CBZ, PB, PHT, PMR et ESM) traverse la barrière foetoplacentaire et entraîne une augmentation du risque de malformations congénitales. Les malformations congénitales majeures ne diffèrent pas de celles retrouvées dans la population générale, à savoir les malformations faciales et palatines, des anomalies de fermeture du tube neural, les malformations cardiaques, les malformations urogénitales et digestives.

Ces malformations ne semblent pas spécifiques d'un antiépileptique donné. Malgré tout, les **malformations cardiaques** sont plus fréquemment observées lors de traitements par PB, PHT ou PMR alors que le VPA et la CBZ sont associés à un risque plus élevé d'**anomalies de fermeture du tube neural**. De plus, le risque relatif de spina bifida en monothérapie est plus élevé avec le VPA qu'avec la CBZ.

Dans plusieurs études publiées, on retrouve que le VPA, utilisé en monothérapie ou en polythérapie, est associé à un risque plus important de malformations congénitales majeures. Ainsi, **lors d'une grossesse prévue, il faut essayer d'éviter la prise de VPA** en monothérapie ou en polythérapie. De plus, le risque de malformations lié au VPA semble exister quand la dose journalière est supérieure à 1000 mg/j. Ainsi, si la patiente est traitée par VPA au cours de sa grossesse, une posologie inférieure à 1000 mg/j sera recommandée, répartie en au moins deux prises pour éviter un pic plasmatique trop important.

Les données sur les nouveaux antiépileptiques sont insuffisantes pour connaître leur tératogénéicité. Cependant, avec des centaines de grossesses bien suivies, il semble exister peu de risques avec la GBP, l'OXC et le LEV. Des études sur la lamotrigine ont montré que son association avec le VPA pourrait entraîner une augmentation du risque de fente labiale, alors que son utilisation en monothérapie n'augmente que très peu le risque de malformations congénitales et reste donc le traitement recommandé si possible et si besoin d'un antiépileptique pendant la grossesse. Globalement, il faut utiliser les nouveaux antiépileptiques avec prudence compte-tenu des données recueillies en respectant l'AMM.

De plus, il existe un lien entre le nombre de médicaments et la tératogénéicité. Il est impératif de limiter le nombre de médicaments et si possible on privilégiera une **monothérapie pendant la grossesse**.

❖ Développement psychomoteur de l'enfant

Les études menées sur les fonctions cognitives d'enfants de mère épileptique rapportent un **risque accru de déficience mentale** affectant 1.4 à 6% des enfants de femmes épileptiques. Un grand nombre de facteurs peuvent contribuer à des troubles cognitifs chez des enfants de mères épileptiques, mais **les antiépileptiques semblent jouer un rôle**. L'exposition au cours du dernier trimestre de grossesse pourrait bien être la plus préjudiciable.

Plusieurs études ont suggéré un risque de troubles cognitifs chez les enfants exposés pendant la grossesse à la PHT ou le VPA. Les enfants ayant eu une exposition au VPA in utéro ont une réduction significative de leur QI (quotient intellectuel) verbal par rapport aux enfants ayant eu une autre monothérapie ou par rapport à la population générale. Il a également été suggéré que ce risque pourrait être corrélé à la posologie du VPA, ce qui confirmerait l'intérêt d'utiliser une posologie de VPA inférieure à 1000 mg/j [91].

❖ Risque de transmission de la maladie

Le risque d'avoir un enfant épileptique dans la population générale est de 1%. En cas d'antécédents d'épilepsie dans la famille, le **risque est augmenté**. Ceci concerne surtout les épilepsies généralisées et partielles idiopathiques, il n'y a pas de risque supplémentaire pour les épilepsies non idiopathiques.

c) Prise en charge pratique pendant la grossesse [91, 94]

Une grossesse chez la femme épileptique se prépare. Les modifications thérapeutiques doivent être effectuées avant le début de la grossesse, puisque le risque de malformations est présent au premier trimestre. Il faudra donc rééquilibrer le traitement en évitant les polythérapies (si possible), le traitement par VPA pour éviter le survenue de malformations congénitales mais aussi par PHT si on veut réduire les risques de retard neuro-psychomoteur (cf. Chap. précédent).

❖ Surveillance obstétricale

Une surveillance obstétricale régulière est indispensable dès le début de la grossesse. Les échographies usuelles sont pratiquées mais on conseille une **échographie supplémentaire** pour détecter un spina bifida en particulier chez une patiente sous VPA ou CBZ entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine d'aménorrhées (SA), une fente labiale ou palatine, une malformation cardiaque...

Afin de dépister une anomalie de fermeture du tube neural, le dosage de l'alfafoetoprotéine peut se faire dans le sang maternel entre la 14^{ème} et la 18^{ème} SA ou par un **Tritest** (Alfafoetoprotéine, β -HCG, oestriol) entre la 14^{ème} et la 17^{ème} SA.

Une **amniocentèse** est réalisée vers la 15-16^{ème} SA en cas de doute sur un spina bifida à l'échographie ou d'antécédents de spina bifida et traitement par VPA ou CBZ.

❖ Supplémentation en acide folique

La supplémentation en acide folique avant la conception et pendant l'embryogenèse (premier trimestre) est efficace en prévention primaire et secondaire des anomalies du tube neural, dans la population générale.

Il n'existe pas de consensus quand à la dose recommandée, les doses habituelles varient entre 0.4 mg/j en prévention primaire à 5 mg/j en prévention secondaire.

Selon certaines études, la supplémentation en acide folique pourrait être inefficace, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5 mg/j), chez les femmes traitées par antiépileptiques, y compris ceux qui sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural [95,96] [8']. Il faut cependant attendre de nouvelles études qui pourraient le confirmer.

En pratique, de nombreuses patientes traitées par un antiépileptique ont une

supplémentation de 5mg/j d'acide folique.

De plus, il faut noter qu'il existe une interaction médicamenteuse à prendre en compte entre l'acide folique et certains antiépileptiques. En effet, il a été observé une diminution des concentrations plasmatiques du phénobarbital, de la primidone et de la phénytoïne par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un cofacteur. Cette interaction demande une surveillance clinique et une adaptation de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation par l'acide folique et à son arrêt.

❖ Prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né

Dans le dernier mois de grossesse, il est nécessaire d'administrer **10 à 20 mg/j per os de vitamine K1**, en particulier chez les patientes traitées par des inducteurs enzymatiques (CBZ, OXC, PB, PHT, TPM, FBM et RFM) pour prévenir la maladie hémorragique du nourrisson. En effet, les inducteurs enzymatiques sont responsables d'une diminution des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants.

De plus, l'administration à tous les nouveau-nés de 0.5 à 1 mg de vitamine K1 par voie intramusculaire est aussi systématique. Certains antiépileptiques (ex : VPA) peuvent provoquer un syndrome hémorragique néonatal grave du à une hypofibrinémie sévère et non à un déficit en vitamine K1 [91].

d) L'accouchement [91, 97]

La majorité des femmes épileptiques peuvent accoucher normalement par voie basse. Il n'y a **pas de différences significatives** entre les femmes épileptiques traitées et une population témoin au niveau de l'accouchement. L'anesthésie péridurale n'est pas contre-indiquée, elle est même recommandée et une aide à l'expulsion est quasi systématique. Aucune médication particulière n'est à envisager au moment de l'accouchement.

La fréquence des crises généralisées tonico-cloniques est estimée à 1 à 2% des cas durant le travail et 1 à 2% durant les 24 premières heures du post-partum. La survenue de ces crises étant parfois favorisée par la privation de sommeil et le possible oubli de traitement durant cette période pour lequel il faudra être vigilant.

e) L'allaitement [91]

L'allaitement est habituellement déconseillé en cas de polythérapie, mais **il peut être autorisé en cas de monothérapie**. Tous les antiépileptiques classiques sont présents dans le lait maternel, à des concentrations variables (VPA : 5-10%, PHT : 30%, PB : 40%, CBZ : 45%, PMR : 60%, ESM : 90%). Pour les nouveaux médicaments antiépileptiques, les données sont insuffisantes. Pour la LTG, il faudra prendre en compte le rapport bénéfice/risque car on sait qu'elle passe dans le lait maternel et peut entraîner des effets indésirables chez le nourrisson. Toutefois, la prise d'un traitement antiépileptique ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement.

La décision d'allaiter ou non, doit être une décision individuelle prise en accord avec le pédiatre. Il faudra toutefois vérifier la tolérance du nouveau-né à l'allaitement. De plus, celui-ci peut parfois limiter le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né.

2. La femme épileptique et la contraception [91]

La contraception chez la femme épileptique est très importante. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, il est recommandé de programmer une grossesse chez une patiente traitée par antiépileptiques.

Cependant, un grand nombre de médicaments antiépileptiques diminue l'efficacité de la contraception orale par augmentation de son métabolisme : CBZ, OXC, PB/PMR, PHT, TPM, FBM, STR, rufinamide. Ces antiépileptiques sont tous **des inducteurs enzymatiques** du cytochrome P450. Toutes les méthodes de contraception oestro-progestatives (pilules, patch, anneau...) ou progestatives pures (implant, pilule) subissent une induction enzymatique en association avec ces antiépileptiques. Un échec de contraception orale associée à des antiépileptiques inducteurs enzymatiques expliquerait ¼ des grossesses non désirées chez les femmes épileptiques [98].

Lorsque la femme est traitée par un des ces antiépileptiques, il faudra utiliser un **autre mode de contraception que la contraception orale** tel que des contraceptions mécaniques dites méthodes « barrières » (préservatifs masculins et féminins, cape cervicale...) ou proposer la pose d'un dispositif intra-utérin. L'utilisation d'une contraception orale avec une dose supérieure à 50µg d'estrogènes semble plus efficace mais non dénuée de risque. Il reste recommandé d'utiliser en plus une méthode mécanique.

La pilule du lendemain a un taux d'échec dans la population générale de 5% dans les 24h, de 15% dans les 24-48h... En cas de prise avec des inducteurs enzymatiques, ces taux

d'échec sont multipliés par deux. **Il n'est donc pas recommandé** aux patientes épileptiques sous inducteurs enzymatiques **de prendre la pilule du lendemain** après un rapport non protégé. Il sera préférable d'utiliser la pose d'un stérilet jusqu'à cinq jours après la date théorique d'ovulation.

Des interactions entre la contraception orale et la lamotrigine ont été rapportées. La contraception orale diminuant la concentration sérique de lamotrigine, on peut être amené à augmenter la posologie de lamotrigine chez des femmes sous contraceptif oral et de même à diminuer les doses de lamotrigine lors de l'arrêt de la contraception [99].

Aucune interaction n'a été évoquée avec les autres antiépileptiques non inducteurs enzymatiques (GBP, LTG, LEV, TGB, VGB, TPM, ESM, PGB, LCM), ils peuvent donc être utilisés sans problème avec une contraception orale.

3. Quelques autres aspects de la vie féminine [91]

On peut retenir qu'il peut exister une diminution de la fertilité, un risque accru d'anomalies du cycle menstruel et de cycles anovulatoires chez les femmes épileptiques traitées.

Plusieurs études ont montré qu'il existe plus de troubles sexuels chez la femme épileptique comme chez l'homme épileptique, par rapport à une population contrôle.

Le syndrome des ovaires polykystiques affecte 7% de la population générale. Il est plus fréquent chez la patiente épileptique et en particulier chez la femme traitée par VPA où sa fréquence a été évaluée à 10-20% des patientes [100, 101]. Le syndrome des ovaires polykystiques se caractérise par une dysovulation chronique et/ou une anovulation avec oligo- et/ou aménorrhées, une hypofertilité et des manifestations inesthétiques (acné, hirsutisme dus à une hyperandrogénie secondaire) [101].

III. Les troubles psychiatriques et l'épilepsie [102]

Les troubles psychiatriques sont classés selon leur chronologie de survenue par rapport aux crises épileptiques, nous distinguerons donc les troubles mentaux ictaux, péri-ictaux, post-ictaux et interictaux. Certains troubles mentaux d'origine médicamenteuse semblent indépendants de la chronologie des crises et seront donc traités indépendamment, tout comme les complications psychiatriques de la chirurgie de l'épilepsie.

1. Les troubles mentaux post-ictaux

Ces troubles regroupent les psychoses post-ictales et les symptômes dépressifs post-ictaux.

a) Les psychoses post-ictales

Le syndrome de psychose post-ictale représente 25% de l'ensemble des troubles psychotiques observés dans l'épilepsie et concernent surtout les patients atteints d'une épilepsie partielle réfractaire qui évolue depuis au moins dix ans. Le trouble psychotique survient après une série de crises très rapprochées. Le début est brutal, après un intervalle de complète lucidité de 2 à 120 heures à l'issue de la dernière crise. La conscience est préservée ou très discrètement altérée pendant l'épisode délirant qui évolue en moyenne pendant une semaine. Le tableau psychiatrique est caractérisé par un délire aigu associant des troubles de l'humeur, des hallucinations auditives, des thématiques religieuses ou de grandeur ou une idéation paranoïaque. Dans 10 à 15% des cas, le délire peut évoluer sur un mode chronique. La ré-augmentation des antiépileptiques s'ils ont été diminués et la prescription de doses faibles de neuroleptiques permettent un contrôle rapide de la situation.

b) Les symptômes dépressifs post-ictaux

Ce concept a été rapporté par Kanner et al. , une recherche systématique de symptômes dépressifs à partir d'une liste standardisée a été effectuée au sein d'une cohorte de 100 patients. Parmi les 100 patients, 43 ont eu des symptômes dépressifs après un intervalle de complète lucidité. La durée médiane des deux tiers des symptômes était de 24 heures.

2. Les troubles mentaux intercritiques

Les troubles mentaux intercritiques sont sans relation avec la chronologie de survenue des crises et regroupent des troubles de l'humeur, l'anxiété et certains troubles psychotiques.

a) Syndromes dépressifs et suicides [103, 104]

Les patients épileptiques se suicident quatre à cinq fois plus que les témoins issus de la population générale. Le profil du patient à risque est le suivant : patients épileptiques à début précoce, une maladie psychiatrique associée, une épilepsie pas forcément sévère et un

suivi neurologique irrégulier. Il est important, chez les patients épileptiques, d'évaluer le risque de suicide en l'interrogeant régulièrement. On sait, bien sûr, que sa prise en charge psychologique et un traitement efficace sur ses crises peuvent prévenir le risque de suicide.

Selon certaines études, les antiépileptiques joueraient un rôle dans le risque suicidaire. Le phénobarbital et la primidone pour les antiépileptiques classiques, le vigabatrin, le lévitéracétam, le topiramate et le zonisamide pour les nouveaux antiépileptiques, ont été cités dans certaines études comme ayant un impact sur les troubles psychiatriques du patient facilitant les idées suicidaires [105].

Certaines particularités sémiologiques de la dépression ont été rapportées chez des patients épileptiques : une plus grande fréquence de symptômes psychotiques associés aux troubles de l'humeur, une variabilité de la symptomatologie au cours du temps et une fréquente exacerbation transitoire des symptômes dépressifs dans la période post-ictale.

Il est difficile de diagnostiquer un syndrome dépressif chez un patient épileptique, le patient tend à minimiser ses symptômes, de plus il y a une variabilité symptomatique des tableaux dépressifs au cours du temps. La dépression pourrait être secondaire aux difficultés rencontrées par le patient épileptique : mauvaise acceptation de son épilepsie, discriminations, manque de contrôle sur la survenue aléatoire des crises... Cependant, les dépressions « primaires » sont plus fréquentes dans l'épilepsie.

b) Anxiété interictale

Le second trouble mental le plus fréquemment rencontré dans l'épilepsie est l'anxiété. Le terme d'anxiété regroupe un vaste ensemble de syndromes autonomes : troubles paniques avec ou sans agoraphobie, phobies spécifiques, phobies sociales, troubles obsessionnels compulsifs, états de stress post-traumatiques, états de stress aigus, anxiété généralisée ou troubles anxieux induits. La sévérité des crises et les symptômes de peur ictale sont des facteurs de risques démontrés d'anxiété interictale.

c) Troubles psychotiques

La psychose est un état psychique caractérisé par une altération profonde de la conscience du sujet et de son rapport avec la réalité.

Des psychoses interictales brèves peuvent, très rarement, survenir dans un contexte de réduction de la fréquence des crises ou de disparition de celles-ci chez des patients atteints d'épilepsie temporale ou de syndromes généralisés évoluant depuis au moins 15 ans.

(normalisation forcée)

Le tableau clinique est souvent variable mais prend le plus souvent l'aspect de psychoses paranoïaques, évoluant en pleine conscience, associées à des hallucinations et des troubles de l'humeur.

L'influence du traitement antiépileptique dans la genèse des psychoses interictales brèves est mal comprise, le développement d'un trouble psychotique en cas de contrôle brutal des crises n'est pas simplement lié à la molécule utilisée.

On peut aussi retrouver des **psychoses interictales chroniques** chez le patient épileptique. Il s'agit de schizophrénies, principalement de type paranoïde, avec fréquemment des fluctuations rapides de l'humeur. Les thématiques délirantes sont souvent mystiques, alimentées par les hallucinations auditives et visuelles. Les troubles négatifs sont rares. L'existence d'une épilepsie temporale est considérée comme un facteur de risque principal. La prise en charge de ces psychoses interictales reposerait sur l'association d'antidépresseurs à fortes doses et non pas sur la prescription de neuroleptiques.

3. Troubles mentaux d'origine médicamenteuse

A l'occasion d'une psychose médicamenteuse, la fréquence des crises peut rester stable, augmenter ou diminuer. Le délai d'apparition de la psychose est variable de quelques heures à quelques semaines. Le rôle des interactions médicamenteuses est mal compris et difficile à évaluer. Dans deux tiers des cas, le patient a des antécédents psychiatriques personnels ou familiaux. On rencontre lors de ces psychoses, des délires aigus polymorphes avec ou sans confusion associée, des états paranoïaques avec ou sans hallucinations auditives, des épisodes délirants de durée brève avec hallucinations et troubles de l'humeur associés. Leur durée varie de quelques jours à 2 ou 3 mois.

Des observations isolées, avec tous les antiépileptiques classiques, ont rapporté des troubles de l'humeur et des troubles psychotiques. Les mécanismes en cause sont mal connus et probablement multifactoriels.

Les antiépileptiques peuvent ainsi vraisemblablement non seulement induire des troubles mentaux mais également influencer leur présentation clinique.

4. Troubles mentaux post-chirurgicaux

Après une lobectomie temporale curatrice, un tiers des patients risque de développer des troubles de l'humeur et des troubles anxieux dans les trois mois qui suivent la chirurgie.

On retrouve aussi de troubles psychotiques chez ces patients. Le début est observé en moyenne un an après la lobectomie, il s'agit de tableaux de schizophrénies avec thématiques de persécution et hallucinations auditives.

5. Prise en charge pratique des troubles mentaux dans l'épilepsie

Il faut une évaluation la plus complète possible des troubles mentaux chez les patients épileptiques, donc la présence d'un psychiatre formé à la prise en charge spécifique de ces patients. Les troubles dépressifs doivent être recherchés à l'occasion d'un examen clinique.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont la classe thérapeutique de premier choix pour le traitement des troubles psychiatriques chez les patients épileptiques. Il faudra tenir compte des propriétés proconvulsivantes des antidépresseurs et surveiller l'augmentation potentielle des crises.

Les troubles psychotiques post-ictaux sont traités par la réascension posologique des antiépileptiques s'ils ont été diminués, et la prescription éventuelle d'un neuroleptique atypique (ex : clozapine, rispéridone, olanzapine...) pendant une brève durée ou de benzodiazépines.

Le traitement des troubles psychotiques chroniques est décevant, il est fondé soit sur l'emploi des neuroleptiques soit sur celui des antidépresseurs.

Le traitement de l'anxiété comprend des moyens non médicamenteux (sophrologie, yoga...), des antidépresseurs et des benzodiazépines.

Les troubles psychiatriques dans l'épilepsie affectent principalement les patients atteints d'EPPR, les deux tiers des patients ont un trouble mental caractérisé qui compromet significativement leur qualité de vie. Il faut donc être très attentif aux symptômes psychiatriques chez ces patients, et une évaluation psychiatrique doit être faite chez tout patient exploré dans une perspective préchirurgicale.

IV- Epilepsie et vie quotidienne [106]

L'épilepsie impose des contraintes dans la vie de tous les jours en raison du caractère inopiné des crises mais tout n'est pas interdit au patient épileptique. Des précautions sont à prendre en fonction du type de crise et de la sévérité de la maladie.

1. Le sport

L'épilepsie n'est pas une contre-indication à la pratique d'une activité sportive. Les crises sont en effet assez rares lors d'une activité agréable ou lors d'une attention soutenue. Le choix du sport dépendra des motivations du sujet, du type et de la sévérité de l'épilepsie. L'activité sportive participe à l'équilibre du patient épileptique, elle constitue un facteur d'intégration sociale et contribue au bien-être psychologique et physique du patient.

Certains sports sont interdits en raison de leur dangerosité : la plongée sous-marine, l'escalade, les sports aéronautiques, les sports automobiles et moto, l'haltérophilie, le saut à skis, la boxe et les sports de combat avec contacts violents, les activités sportives à risque en solitaire.

Les sports nautiques sont à risque puisqu'il y a quatre à cinq fois plus de noyades chez les patients épileptiques que dans la population générale. La natation est permise si un accompagnateur bon nageur peut porter secours à la personne épileptique. La voile, le ski nautique, la planche à voile sont possibles à condition de porter un gilet de sauvetage conforme aux normes de sécurité. Les sujets photosensibles doivent porter des lunettes de soleil pour se protéger des reflets.

Les sports de contact comme la boxe ou certains arts martiaux sont déconseillés en raison du risque de microtraumatismes répétés pouvant à long terme aggraver l'épilepsie.

Les sports de montagne peuvent être dangereux comme le vélo ou les randonnées sur des parcours escarpés. Les sujets photosensibles doivent porter des lunettes de soleil pour se protéger des reflets.

Les sports de hauteur comme le parachutisme, le deltaplane, le parapente sont déconseillés. L'aviation est contre-indiquée aux sujets épileptiques.

Les mesures de sécurité propre à chaque sport devront être respectées et la surveillance devra être adaptée à chaque patient. Il faut être prudent lors des périodes de changements de traitement, lors de période de fatigue ou s'il y a eu un manque de sommeil

ou une prise d'alcool importante les jours précédents. Un échauffement doit être pratiqué et doit être progressif pour éviter une augmentation trop rapide de la fréquence respiratoire. Les traitements antiépileptiques doivent avoir été pris. Il est conseillé aux patients d'avoir un apport calorique suffisant avant un exercice physique afin d'éviter une hypoglycémie qui favoriserait la survenue d'une crise. De même, il est indispensable d'avoir une bonne hydratation pour éviter les crises favorisées par la déshydratation.

La pratique de sport de compétition ne semble pas augmenter les risques de crise. Il est cependant demandé d'éviter les efforts extrêmes et de respecter les règles de bonnes pratiques sportives ci-dessus.

2. Le sommeil

Le respect des heures de sommeil fait partie intégrante du traitement de l'épilepsie. Dans certaines épilepsies comme les épilepsies généralisées idiopathiques, le manque de sommeil aigu ou chronique est un facteur important de déclenchement des crises. Il est recommandé au patient épileptique d'avoir des horaires de sommeil réguliers et de dormir suffisamment. La moyenne doit être de huit heures par nuit. Si le patient doit se lever plus tôt, il lui est recommandé de se coucher plus tôt la veille. Pour les sorties nocturnes, il est recommandé de bien prendre son traitement et d'être raisonnable sur son retour à domicile (pas après 4 heures du matin). Le mieux étant de prévoir sa sortie pendant le week-end pour pouvoir récupérer les jours à venir.

3. L'alcool, les médicaments et les vaccins

Le rôle de l'alcool comme facteur précipitant des crises est bien connu. Cependant, une prise modérée est possible. En effet, le risque de crise n'est pas augmenté si le patient consomme trois à six verres par semaine, cette consommation n'altère pas non plus les taux sanguins des médicaments antiépileptiques.

En revanche, il fait proscrire les consommations chroniques excessives et les intoxications massives aiguës avec un risque de crise dans la période de descente de l'alcoolémie. Les épilepsies généralisées idiopathiques sont particulièrement sensibles à l'abus d'alcool.

Certains médicaments doivent être évités chez les patients épileptiques. Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie de cette thèse, les interactions médicamenteuses avec les antiépileptiques sont nombreuses. Il est recommandé aux patients de toujours mentionner

leur épilepsie et de préciser leur traitement à tous les médecins qu'ils consulteront ainsi qu'au pharmacien en cas de demande de conseil à l'officine. Il est important pour les pharmaciens de connaître les médicaments conseils qui pourraient avoir un impact sur l'épilepsie du patient. Par exemple, les huiles essentielles peuvent avoir des effets convulsivants. Les huiles essentielles contenant des dérivés terpéniques sont contre-indiquées avec l'épilepsie et les antécédents de crises d'épilepsie, telles que l'eucalyptus globulus, le cajepout, la menthe poivrée...

Chez un patient épileptique, toutes les vaccinations sont possibles, y compris le vaccin acellulaire contre la coqueluche. Ce vaccin est contre-indiqué seulement en cas d'antécédents de crises liées à une injection antérieure. Lors des vaccinations, il est particulièrement important de surveiller la température et de donner régulièrement un antipyrétique.

4. Vie quotidienne

L'habitation de tout patient épileptique doit être aménagée pour éviter les conséquences d'une chute ou d'une perte de conscience prolongée (traumatisme ou brûlure). Les meubles doivent si possible ne pas présenter d'arêtes vives pour éviter les traumatismes, les lits superposés ou en mezzanine doivent être proscrits. Les portes de chaque pièce doivent pouvoir s'ouvrir sur l'extérieur pour permettre à une autre personne d'y accéder si le patient est tombé juste derrière la porte. Il ne faut pas fermer les portes à clés.

Dans la cuisine, on privilégiera les plaques à induction, les bouilloires électriques, le four à micro-ondes pour éviter tout risque de brûlure avec le gaz ou les plaques de cuisson électriques.

Pour le repassage, les activités de bricolage ou de jardinage utilisant des objets dangereux, il est recommandé de ne pas les pratiquer en période de fatigue et seul.

Le risque de noyade dans un bain est plus élevé que le risque en piscine. Une douche est plus sûre et la température de l'eau ne doit pas dépasser 37°C car lors d'une perte de conscience sous la douche, une exposition prolongée à une température plus élevée expose à un risque de brûlure.

Une vie de famille normale est possible pour le patient épileptique. Il faudra seulement être vigilant, en cas d'épilepsie non équilibrée, lors de la toilette des enfants, le change ou le bain par exemple. Il vaut mieux ne pas être seul dans ces situations.

5. Voyages

Les voyages, pour un patient épileptique, doivent être bien préparés, il est plus prudent de ne pas partir seul.

Le choix de la destination doit être réfléchi si l'épilepsie n'est pas bien équilibrée. Il est recommandé d'éviter les pays où il fait très chaud, ou les conditions sanitaires sont mauvaises et les voyages à l'aventure (brousse...)

Si le pays est en zone endémique, un traitement prophylactique pour le paludisme doit être mis en place mais la méfloquine est contre-indiquée.

Le patient devra bien entendu se munir de son traitement antiépileptique. En cas de départ prolongé, il est possible d'obtenir une délivrance pour plusieurs mois de traitement avec l'accord de son organisme de sécurité sociale. Il devra veiller à avoir une réserve suffisante de médicaments au cas où son séjour se prolongerait. De plus, il devra toujours avoir une ordonnance avec lui en cas de contrôle par les services des douanes.

Lors d'un départ en avion, il convient de répartir ses médicaments dans plusieurs bagages à main et de ne pas les mettre en soute.

Lors d'un décalage horaire, il est important que le sujet puisse récupérer à son rythme. Les horaires de prise de traitement seront à adapter progressivement avec les horaires locaux. S'il y a une privation de sommeil, le patient devra faire une sieste ou récupérer le lendemain matin pour éviter toute crise épileptique.

Pour les enfants qui partent en colonie de vacances, il est important de prévenir les responsables afin qu'ils puissent veiller à la bonne prise du traitement. Ils devront surveiller le respect d'un sommeil régulier et que l'enfant ne soit pas exclu.

Un protocole en cas de crise aura été établi avant le départ.

V. Epilepsie et école [107]

L'épilepsie peut entraver l'apprentissage et la réussite scolaire d'un enfant. Les facteurs de risque d'échec scolaire chez les enfants épileptiques sont multiples, des difficultés psychosociales sont souvent rapportées. Il faudra guider les familles pour favoriser l'insertion et la réussite scolaire.

1. Epilepsie et troubles de l'apprentissage

Les troubles de l'apprentissage chez un enfant épileptique sont variables en fonction du syndrome épileptique, de l'âge de début, de la durée d'évolution et de la fréquence des crises. Par exemple, les épilepsies sévères qui débutent précocement entrent souvent dans le cadre des épilepsies-handicaps et leur suivi relève le plus souvent de structures médico-éducatives.

La majorité des enfants épileptiques peut suivre une scolarité normale. Cependant, beaucoup présentent des difficultés scolaires dont les causes sont des perturbations des fonctions cognitives, un déficit de l'attention ou une excitation psychomotrice dus au traitement, l'absentéisme dû aux crises, des troubles du caractère et des difficultés psychologiques, une surprotection parentale, une insuffisance de formation du personnel d'encadrement... Ces difficultés doivent être prises en compte pour aider l'enfant épileptique à trouver sa place dans le système scolaire.

2. Le système scolaire français et ses solutions pour les enfants épileptiques

La scolarité est obligatoire à partir de 6 ans et jusqu'à l'âge de 16 ans. Il faut distinguer trois types de scolarité :

- La scolarité ordinaire ;
- La scolarité adaptée qui accueille des enfants ayant des troubles de l'apprentissage quelque soit la cause ;
- La scolarité spécialisée qui accueille des enfants ayant un handicap reconnu nécessitant des soins médicaux.

Dans la majorité des cas, l'enfant épileptique suivra un enseignement ordinaire. Dans la mesure du possible, et avec l'accord des parents, il est préférable d'informer le médecin de santé scolaire de l'épilepsie de l'enfant. Il fera le lien avec les enseignants et pourra apporter une information précise et individualisée.

L'enfant devra participer aux activités de l'école, de nombreuses activités sportives sont sans risque pour le patient épileptique. La dispense éventuelle sera ciblée en fonction du risque potentiel de l'activité. Les sorties et les voyages scolaires sont possibles aussi, il faudra vérifier la prise du traitement par l'enfant et éviter une dette de sommeil.

Le patient épileptique en âge scolaire a le droit à une adaptation des conditions de

passage de ses examens. Il est nécessaire de demander un tiers temps supplémentaire pour lui donner plus de temps pour travailler.

Si des difficultés d'apprentissage se manifestent, le recours à un accompagnement scolaire personnalisé peut être suffisant. Il s'agit du projet d'accueil individualisé qui précise les aménagements liés aux troubles de santé en classe ordinaire en l'absence de besoin plus spécifique. Le plus souvent, il s'agit d'une aide à la prise de notes et d'un aménagement du temps de travail.

Une orientation vers l'enseignement spécialisé peut s'avérer utile dans le cas où l'enfant ne peut plus suivre en enseignement ordinaire [108]. Le type d'enseignement spécial dépendra de l'importance et de la nature des difficultés. La décision se prendra en accord avec les parents et le médecin de l'enfant.

Des progrès considérables ont été effectués, dans les dernières décennies, en rééducation neuropsychologique. Son efficacité est établie dans diverses pathologies neurologiques et dans l'épilepsie. Le dépistage des troubles cognitifs et les rééducations spécifiques devront être développés afin de donner un maximum de chance aux enfants souffrant d'épilepsie de faire des acquisitions scolaires [109].

VI. Epilepsies et permis de conduire [110]

Conduire un véhicule automobile est l'un des principaux facteurs de qualité de vie et d'insertion sociale. Utiliser ce moyen de transport est une obligation dans de nombreuses situations de recherche d'emploi ou au cours de l'exercice professionnel. Quelque soit la pathologie en cause, les accidents secondaires à une défaillance de nature médicale au volant d'un véhicule représentent une proportion faible dans les analyses statistiques d'accidentologie de l'ordre de 4 à 6% selon le rapport Domont réalisé à la demande de la Direction générale de la santé en 2004.

En France aujourd'hui, il est autorisé de conduire un véhicule léger pour les patients épileptiques sous certaines conditions. Le type de crises, le syndrome épileptique, les facteurs déclenchants, le moment de survenue des crises, le résultat du traitement et le suivi thérapeutique interviennent dans la décision d'autoriser ou non un patient épileptique à conduire.

La conduite d'un véhicule nécessite de la part du conducteur un niveau de conscience, d'attention et de réaction suffisant pour lui permettre d'apprécier les conditions routières et de réagir en conséquence. Une crise épileptique peut engendrer un risque au volant si la sémiologie retentit sur les capacités du conducteur à maintenir son attention ou à réagir face à un obstacle ou une difficulté routière. Une réglementation est donc nécessaire en matière d'épilepsie, elle est inscrite dans la liste des affections médicales « *potentiellement dangereuses, car susceptibles de dégrader les capacités médicales à la conduite et pouvant imposer une interruption de la conduite ou donner lieu à la délivrance d'un permis de conduire modulé* ». (décret du 7 mai 1981, arrêtés du 4 octobre 1988, du 7 mai 1997, du 21 décembre 2005 et du 31 août 2010) Dans ces textes, une personne est considérée comme épileptique si elle subit deux crises d'épilepsies ou plus en moins de cinq ans.

❖ La législation française

	Groupe I (léger)	Groupe II (lourd)
<u>Crises d'épilepsie</u>		
Crise d'épilepsie provoquée = crise symptomatique aiguë	Au cas par cas après avis d'un neurologue, si le facteur causal identifié est peu susceptible de se reproduire	Au cas par cas après avis d'un neurologue, si le facteur causal identifié est peu susceptible de se reproduire
Première crise non provoquée ou crise unique	6 mois sans crise à condition qu'un examen médical approprié ait été effectué	Apte, après avis d'un neurologue agréé, si aucune crise ne se produit au cours d'une période de cinq ans alors qu'aucun traitement antiépileptique n'a été prescrit
Autre perte de conscience	A évaluer suivant l'origine de la perte de connaissance	A évaluer en fonction du risque de récurrence qui doit être au maximum de 2% par an
<u>Epilepsie</u>		
Epilepsie déclarée	Apte à la conduite après un an sans crise	Sans suivre de traitement antiépileptique, le conducteur ne doit plus avoir eu de crises pendant dix ans. Si les indicateurs pronostiques sont bons, le conducteur peut être autorisé à conduire plus tôt, après un avis médical approprié.
Patients épileptiques n'ayant que des crises survenant pendant le sommeil	Un an de suivi pour confirmer que les crises n'ont lieu que la nuit	
Patients avec crises partielles simples	Un an de suivi pour confirmer que le patient n'a que des crises partielles simples	
Crises dues à une modification ou l'arrêt du traitement antiépileptique	Ne pas conduire pendant 6 mois à compter de l'arrêt ou la modification du traitement. Si le traitement efficace précédemment introduit est réintroduit, le patient doit cesser de conduire pendant trois mois.	
Patient ayant subi une chirurgie de l'épilepsie	Apte à la conduite après un an sans crise	

Tableau 15 : Décision d'aptitude à la conduite selon le type d'épilepsie ou de crises d'épilepsie (arrêté du 31 août 2010) [9']

❖ La législation européenne

Les conditions d'appréciation et d'attribution des permis de conduire varient parfois considérablement d'un pays à un autre. Le texte réglementaire européen dispose qu'un permis de conduire délivré à un ressortissant européen est valable dans les pays européens.

Il est rappelé que le conducteur doit être titulaire du permis de son pays d'origine et qu'il doit respecter au volant de son véhicule la réglementation routière du pays où il circule.

Les patients épileptiques qui sont donc autorisés à conduire en France peuvent conduire dans les pays européens.

VII. Epilepsie et travail [111]

On estime qu'environ 70% des adultes souffrant d'épilepsie et en âge de travailler ont un emploi que l'épilepsie soit stabilisée ou non ; pour 10% l'épilepsie n'est qu'un élément d'une pathologie lourde incompatible avec un emploi et les derniers 20% sont confrontés à des difficultés répétées ou durables d'accès ou de maintien à l'emploi qu'il y ait ou non persistance de crises.

L'épilepsie accroît le taux de chômage. En France, il a été estimé supérieur de 50% à celui de la population générale. La durée de chômage des patients candidats à la chirurgie de l'épilepsie est deux à trois fois supérieure à celle de la population générale.

1. Les éléments qui pénalisent l'emploi chez les patients épileptiques

Ces éléments peuvent être extrêmement divers selon les pays et les groupes de patients étudiés.

a) La persistance des crises

La persistance des crises qu'il s'agisse d'une pharmacorésistance avérée ou d'une insuffisance de compliance au traitement apparaît comme un facteur important de chômage selon certaines études. L'emploi dépend aussi de la fréquence des crises, la proportion de patients ayant plusieurs crises par mois et n'ayant pas d'emploi est plus importante que celle des patients étant libres de crises.

b) L'horaire de survenue, le type et la sévérité des crises

L'horaire de survenue des crises, le type de crise et leur sévérité doivent être prises en compte dans les éléments pénalisant la recherche d'un emploi pour un patient épileptique mais il faudra prendre en compte également la rupture de contact ou non, la présence ou non d'un aura, la durée et le caractère constant ou non de la crise, le risque de chutes, d'automatismes moteurs, la confusion post-ictale et le risque de généralisation secondaire.

Une épilepsie à crises exclusivement morphéiques ou du réveil est rarement pénalisante pour le travail.

c) L'âge de début de l'épilepsie

C'est un facteur parfois déterminant : le parcours professionnel est plus difficile quand l'épilepsie a débuté dans l'enfance même si elle n'est pas associée à d'autres difficultés et même si elle est stabilisée. Avoir une épilepsie dès l'enfance accroît en effet le risque de quitter le cursus scolaire que cela soit dû à des capacités mentales ou d'apprentissages limités, il en résulte une absence de qualification qui sera préjudiciable pour l'insertion professionnelle.

d) L'altération des fonctions cognitives

Les difficultés neuropsychologiques sont souvent sous-évaluées par rapport à la problématique professionnelle. La lenteur est au premier plan des difficultés d'insertion ou de maintien d'un emploi, certains patients épileptiques se plaignent de problèmes de mémoire, d'attention, de concentration, d'élaboration de stratégies qui peuvent en effet être à l'inverse des exigences des employeurs.

e) Les troubles psychiques ou du comportement

Ils constituent un autre obstacle potentiel à l'emploi. Les manifestations psychotiques ou plus simplement des manifestations anxieuses ou de dépression peuvent avoir un impact négatif sur l'emploi.

2. Les professions contre-indiquées en cas d'épilepsie

Il s'agit essentiellement de métiers liés à la sécurité :

- dans le domaine des transports : aviation civile (personnel naviguant technique, contrôle aérien, techniciens au sol), transport ferroviaire et sécurité (régulation du trafic, aiguillage), marine marchande
- dans le domaine de la sécurité : port d'armes (police, forces armées, convoyeurs de fond), pompiers avec obligations opérationnelles, plongeurs professionnels et travail en caisson hyperbare, manipulations de radiations ionisantes.

Dans tous les autres cas, le médecin du travail décidera de l'aptitude au poste ; cela s'applique à la conduite de véhicule léger à titre professionnel, d'engins de chantiers hors voie publique, à l'utilisation de machines ou matières dangereuses, en contact avec le public, seul...

Pour l'éducation nationale, il y a incompatibilité « *pour les emplois d'inspection, de direction, d'enseignement, d'éducation, d'information et d'éducation ou de surveillance* » en cas « *d'épilepsie non contrôlée par le traitement ou associée à des troubles du comportement* ».

3. Comment le médecin du travail peut-il évaluer l'épilepsie en regard des exigences du poste de travail ?

Les règles du secret médical interdisent au médecin traitant de communiquer directement au médecin du travail des informations concernant le patient. Il est quand même souhaitable que le patient ait un certificat résumant les informations pertinentes concernant les liens entre son épilepsie, ses aptitudes et éventuelles contre-indications ou réserves au poste par le médecin traitant ou le neurologue.

Le médecin du travail se basera donc essentiellement sur les informations fournies par le salarié ou candidat à l'embauche.

Il est recommandé de mentionner l'épilepsie au médecin du travail si les crises persistent et sont susceptibles de survenir de façon visible sur le lieu de travail.

En revanche, si les crises sont rares ou peu bruyantes il n'est pas forcément nécessaire d'en faire mention.

D'une manière générale, il n'est pas nécessaire de déclarer l'épilepsie à l'employeur, même pour des motifs de sécurité. S'il survient un accident du travail, le salarié ne pourra pour

autant être tenu pour responsable pour avoir « dissimulé » sa maladie.

4. Les aides proposées aux patients épileptiques

Les patients épileptiques qui ont des crises non contrôlées et des troubles associés et qui ont de grosses difficultés professionnelles peuvent être aidés par une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé RQTH auprès de la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées. Cette demande est établie par le médecin traitant (souvent le neurologue), elle mentionnera avec précision l'état de santé y compris les troubles psychiques et neuropsychiques.

Les aides peuvent consister en :

- un accompagnement personnalisé dans la recherche d'emploi par des organismes de placement spécialisés
- le droit à une formation qualifiante rémunérée si l'on est reconnu inapte à exercer son métier
- des aides au reclassement si l'on est reconnu inapte à son poste de travail
- des aménagements du poste de travail (y compris les horaires).

Il est important d'accompagner le patient dans ce problème spécifique du travail, avec une équipe pluridisciplinaire si possible, pour qu'il puisse réussir son insertion professionnelle.

VIII. Le SUDEP [112, 113]

La mort soudaine inattendue dans l'épilepsie ou SUDEP pour Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients représente une des principales causes de décès en rapport direct avec la survenue d'une crise d'épilepsie. Bien que n'affectant qu'une minorité de patients atteints d'épilepsie, avec un taux annuel estimé à 1‰, la gravité du SUDEP est due à l'âge du décès, qui intervient typiquement entre 20 et 40 ans, et au caractère effectivement inattendu du phénomène. L'essentiel des SUDEP concerne les patients atteints d'EPPR caractérisées par des crises nocturnes et/ou secondairement généralisées, traitées par plusieurs antiépileptiques.

Dans les études épidémiologiques, la SUDEP est reconnue comme probable lorsqu'un patient épileptique décède brutalement, sans autre pathologie médicale en cause, sans état de mal épileptique et sans que le décès puisse s'expliquer par une cause

accidentelle (traumatisme, noyade) ou suicide.

Une SUDEP est reconnue comme certaine lorsque l'autopsie écarte toute cause explicative notamment toxique ou lésionnelle.

1. Les facteurs favorisant du SUDEP

Le risque de SUDEP varie de manière considérable en fonction du type d'épilepsie, il est estimé entre 0.9 et 3.5/10 000 patient-années dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées alors qu'il atteint 63 à 93/10 000 patient-années dans l'épilepsie pharmacorésistante, chez les patients en attente d'un traitement chirurgical ou dont l'opération s'est avérée inefficace.

Le risque de SUDEP est augmenté par la présence de crises généralisées tonico-cloniques, la fréquence de ces dernières, l'absence de traitement antiépileptique reflétant une mauvaise observance, ou au contraire une polythérapie, un âge de début précoce ou une durée prolongée de l'épilepsie.

Un rôle aggravant de la lamotrigine dans les épilepsies généralisées idiopathiques ainsi que de la carbamazépine a été évoqué, mais les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la responsabilité effective de ces médicaments.

2. La physiopathologie du SUDEP

La majorité des SUDEP survient en l'absence de témoin, typiquement la nuit chez un patient dormant seul. Lorsqu'un tiers est présent, il décrit la survenue d'une crise, le plus souvent généralisée tonico-clonique, dans les secondes ou minutes précédant le décès dans 90% des cas. Par ailleurs, des signes indirects de crises convulsives sont fréquemment notés chez les patients décédés en l'absence de témoin comme une morsure de la langue.

Les mécanismes physiopathologiques des SUDEP restent incertains, les principales hypothèses avancées sont :

- des troubles du rythme et de la conduction : l'incidence des asystolies ictales est estimée à 12 pour 100 patient-années. L'asystolie ictale est définie comme une pause sinusale d'une durée de trois secondes ou plus intervenant pendant une crise d'épilepsie.
- Une détresse respiratoire per- ou post-critique : une majorité de données suggère que la survenue d'une détresse respiratoire aiguë, et non d'une asystolie ictale, joue un rôle déterminant dans la survenue des SUDEP. Les témoins de SUDEP

relatent fréquemment la survenue d'une telle détresse respiratoire dans les minutes ayant précédé le décès. Par ailleurs, on relève fréquemment que les patients décédés de SUDEP, typiquement alors qu'ils se trouvaient seuls la nuit dans leur lit, sont retrouvés le visage dans l'oreiller et présentent une congestion pulmonaire à l'examen anatomopathologique, deux éléments suggérant un mécanisme de suffocation post-critique. Des études à grande échelle sont en cours de réalisation, pour valider ces données.

- Un dysfonctionnement sérotoninergique entraînant des troubles respiratoires : l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et 5-HT₃ favoriserait la survenue d'apnées alors que celles des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₄ et 5-HT₇ stimulerait la ventilation. Il semble pertinent que les SUDEP puisse résulter d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique.

3. Perspectives de prévention des SUDEP

Des données expérimentales récentes suggèrent qu'un traitement par inhibiteur de recapture de la sérotonine pourrait contrecarrer les troubles respiratoires conduisant au SUDEP, hypothèse à présent testée par des études pilotes chez l'Homme.

Si l'on admet l'origine épileptique des SUDEP, le traitement qui s'impose est alors le contrôle optimal des crises. Dans la mesure où la plupart des patients présentant une mort soudaine inattendue est atteinte d'une EPPR, la mesure la plus efficace serait un recours à la chirurgie plus systématique et le plus précocement possible.

D'autres pistes de prévention incluent la mise en œuvre d'une surveillance nocturne renforcée chez certains patients à haut risque de SUDEP ou la mise en place d'oreillers alvéolés pour éviter l'étouffement.

Ces pistes nécessitent d'être explorées de manière rigoureuse.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun moyen de prévention des SUDEP mais des progrès importants doivent être attendus à brève échéance.

IX. L'aide aux patients épileptiques [114]

1. Associations de patients, de professionnels

Lors de l'annonce du diagnostic, malgré les explications et les conseils des professionnels de santé, le patient a souvent besoin d'être rassuré et compris par des personnes qui ont la même maladie que lui et vivent des situations similaires.

Les associations de patients offrent une information, un lieu d'écoute et d'échange souvent demandés par le patient.

Les professionnels et les associations de patients favorisent aussi la diffusion des connaissances médicales sur l'épilepsie par l'intermédiaire des médias. Combattre les tabous et les idées reçues facilite l'acceptation de la maladie par la société et améliore ainsi la qualité de vie des patients.

Les principales associations en France sont :

- la FFRE (Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie)
- Epilepsie France
- la LFCE (Ligue Française Contre l'Épilepsie)
- AISPACE

....

Elles ont des relais au niveau régional.

2. Soutien psychologique

L'annonce du diagnostic et la répétition des crises peuvent avoir une influence négative sur le patient et son entourage. L'anxiété et la dépression doivent être prises en charge par un suivi spécifique.

Le médecin comme le pharmacien doit rester à l'écoute de son patient afin de déceler des signes de dépression ou de stress et de le diriger vers une prise en charge psychologique.

3. Aides sociales et compensations financières

a) La sécurité sociale [10']

L'épilepsie grave fait partie des pathologies permettant l'obtention d'une prise en charge en affection de longue durée à 100% par l'assurance maladie. La gravité de l'épilepsie s'apprécie par différents critères :

- Une lésion cérébrale responsable à la fois de l'épilepsie et d'un handicap neurologique ou psychologique est un critère de gravité
- Les crises peuvent être graves par leur nature (chute, rupture de contact) et par leur fréquence (répétitions de crises)
- La lourdeur du traitement conditionne aussi la gravité. En effet, une polythérapie peut entraîner plus d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.
- Le retentissement socioprofessionnel de la maladie est aussi à prendre en compte.
- Les épilepsies de l'enfant sont souvent graves, il faut tenir compte du retentissement cognitif et psychologique chez ces enfants.
- Enfin, les soins et la surveillance nécessaires aux patients épileptiques (EEG, IRM_C, bilan sanguin...) sont aussi importants.

Certaines formes d'épilepsie relèvent de l'exonération du ticket modérateur :

- Quand l'épilepsie s'intègre dans le contexte d'une pathologie lourde, à l'origine de déficits neurologiques et/ou neuropsychologiques permanents, l'exonération du ticket modérateur doit être accordée pour une durée prolongée.
- Quand il s'agit d'une épilepsie non associée à des déficits permanents, l'exonération du ticket modérateur sera éventuellement accordée, en fonction de la présence des critères de gravité tels qu'ils ont été envisagés, notamment nécessité d'une polythérapie. Il n'est donc possible de se prononcer que sur un protocole bien renseigné sur les aspects tant diagnostiques que thérapeutiques. En présence des critères de gravité, l'accord sera donné pour une durée prolongée.
- Une attention particulière doit être apportée aux épilepsies de l'enfance. Même si les critères de gravité ne sont pas tous réunis, elles peuvent parfois nécessiter des prises en charge spécialisées importantes, afin d'assurer à l'enfant un développement neuropsychologique et psychologique harmonieux et ainsi de protéger son devenir. Une révision de l'exonération sera réalisée à l'adolescence.

Cette prise en charge permet de ne pas avoir à régler les frais de médicaments, les frais de transport et les examens médicaux relatifs à l'épilepsie.

b) La reconnaissance du handicap

L'attribution d'une aide financière est possible et adaptée en fonction du handicap. Il s'agit principalement pour les enfants de l'allocation d'éducation spéciale et pour les adultes de l'allocation adulte handicapé et de l'allocation compensatrice.

D'autres prestations sont possibles, tels que les bourses d'études, les remboursements de transports scolaire ou une aide au logement.

Les conseils d'une assistante sociale sont souvent importants car la législation est en constante évolution.

Conclusion

L'épilepsie est une affection neurologique chronique caractérisée par la recrudescence de crises d'épilepsie. Il est important de retenir qu'une crise d'épilepsie isolée n'est pas forcément une maladie épileptique et qu'il existe non pas un mais plusieurs types d'épilepsies. Cette pathologie, connue depuis l'antiquité, pose encore des difficultés de diagnostic, de traitement et malheureusement d'intégration sociale pour les patients.

Le pharmacien d'officine a un rôle indispensable dans la prise en charge des patients épileptiques, en gardant à l'esprit que chaque patient est unique de part son type d'épilepsie, son parcours de vie, ses comorbidités...

Il faudra alors, tout d'abord, dans le dialogue qu'il aura avec le patient tenir compte du diagnostic établi. En effet, on a vu que l'épilepsie est une maladie complexe. Le médecin a bâti son diagnostic selon plusieurs axes : l'âge de début des crises, la clinique, le type de crises, le syndrome électro-clinique (EEG), les étiologies et les conséquences éventuelles de la maladie. Il est important d'établir le type d'épilepsie, si difficile soit-il pour adapter au mieux le traitement. En effet, il existe plusieurs possibilités thérapeutiques adaptées à chaque type d'épilepsie.

Le pharmacien doit être un relai et donc connaître cette approche multiaxiale dans la prise en charge thérapeutique pour pouvoir réexpliquer aux patients les choses si nécessaire.

Au niveau thérapeutique, l'arsenal à la disposition du prescripteur est assez large. Il existe une vingtaine de molécules antiépileptiques qui seront utilisés en monothérapie ou en association. Il faudra être vigilant puisque certains antiépileptiques efficaces pour certains types de crises peuvent en aggraver d'autres. Le pharmacien s'attardera avec le patient sur les effets indésirables de son traitement et sur le risque d'interactions médicamenteuses quand cela est nécessaire. Nous avons vu que les antiépileptiques sont responsables de beaucoup d'interactions médicamenteuses pour lesquelles il faut être attentif.

Il existe aussi des thérapeutiques non médicamenteuses comme la chirurgie, la stimulation du nerf vague, la diète cétogène... qui sont en pleine expansion. Mais seule la chirurgie peut guérir l'épilepsie. Le pharmacien doit être sensibilisé à ces nouvelles pratiques, puisqu'il peut avoir à répondre aux questions des patients sur ces sujets.

Au niveau social enfin, l'épilepsie est une pathologie qui a un impact sur la vie des patients. L'intégration des patients épileptiques dans un cursus scolaire ou dans la vie active peut s'avérer difficile. Les préjugés de la population générale sont surtout dus à un manque d'informations. Il faudrait réaliser des campagnes d'informations du grand public pour que les tabous sur l'épilepsie s'effacent. Le pharmacien d'officine peut permettre d'améliorer les connaissances et l'information des patients, comme de la population générale.

Au total, en temps que professionnels de santé, nous avons un rôle à tenir dans la prise en charge, la compréhension et l'accompagnement de l'épilepsie.

Le XX^{ème} siècle a apporté de nombreuses avancées technologiques (EEG, explorations morphologiques, isotopiques et thérapeutiques) qui permettent de mieux appréhender le diagnostic et le traitement médical de cette pathologie. L'avenir se porte vers la génétique. Comme nous l'avons vu, l'étiologie des épilepsies est souvent en partie de nature génétique. De plus, la pharmacogénétique est en plein essor et pourrait permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients souffrant d'épilepsie.

Bibliographie

1. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Historique*. 3ème ed. Abrégés Epilepsies. 2003, Liège: Masson. 1-4.
2. Beaumanoir, A. and J. Roger, *Une histoire de l'épilepsie francophone*. 2007, Condé sur Noireau: John Libbey Eurotext. 1-11.
3. Eadie, M.J. and P.F. Bladin, *A disease once sacred A history of the Medical Understanding of Epilspy*. 2001, Rawang: John Libbey. 17-20.
4. Schneble, H., *L'épilepsie : de l'antiquité à nos jours*. Neurologies, Juin 2006. **9**(86): p. 383-386.
5. Commission on epidemiology and prognosis, I.L.A.E., *Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy*. Epilepsia, 1993. **34**: p. 592-596.
6. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Epidémiologie des épilepsies*. 3ème ed. Abrégés épilepsies. 2003, Liège: Masson. 19-22.
7. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and L.T. Kurland, *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984*. Epilepsia, 1993. **34**: p. 453-468.
8. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Pronostic des épilepsies*. 3ème ed. Abrégés Epilepsies. 2003, Liège: Masson. 23.
9. Sander, J.W.A.S., *Some aspects of prognosis in the epilepsy*. Epilepsia, 1993. **34**: p. 1007-1016.
10. Cohen, S., *Combien coûte l'épilepsie? Une étude comparative pan-européenne. Les chiffres de la neurologie*. Neurologies, 2006. **9**(79).
11. Beaussart-Defaye, J. and M. Beaussart, *Etudes épidémiologiques et économiques. Soigner les épilepsies*. 2009, Vottem: Masson. 45-45.
12. Latour, P. and P. Jallon, *Classifications utilisées en épileptologie clinique*. Epilepsies Bases fondamentales. Vol. 1. 2006, Pays-Bas: Doin. 59-77.
13. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Classification et diagnostic des crises d'épilepsies*. 3ème ed. Abrégés Epilepsies. 2003, Liège: Masson. 91-126.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*. Epilepsia, 1981. **22**: p. 489-501.
15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, *Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia, 1985. **26**(3): p. 268-278.
16. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, *Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-399.

17. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : Report of ILAE commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. Epilepsia, 2010. **51**: p. 676-685.
18. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Etiologie des épilepsies*. 3ème ed. Abrégés Epilepsies. 2003, Liège: Masson. 65-89.
19. Zara, F., A. Bianchi, and G. Avanzini, *Mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsies*. Hum Mol Genet, 1995. **4**: p. 1201-1207.
20. Liu, A.W., A.V. Delgado-Escueta, and J.M. Serratosa, *Juvenile Myoclonic Epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11 : linkage to convulsions and electroencephalography trait*. Am Mol Genet, 1995. **57**: p. 368-381.
21. Elmslie, F.V., M.P. Williamson, and M. Rees, *Linkage analysis of juvenile myoclonic epilepsy and microsatellite loci spanning 61cM of human chromosome 6p in 19 nuclear pedigree provides no evidence for a susceptibility locus in this region*. Am J Hum Genet, 1996. **59**: p. 653-663.
22. Gourfinkel-An, I., *Aspects génétiques des épilepsies*. Neurologies, 2009. **17**: p. 1-30.
23. Baulac, S., *Canalopathies épileptiques*. Epilepsies, juillet, août, septembre 2010. **22**(3): p. 226-229.
24. Huberfeld, G., *Facteurs favorisant les crises épileptiques : des bases neurobiologiques à la clinique*. Neurologies, Avril 2006. **9**(82): p. 205-215.
25. Hamelin, S. and L. Vercueil, *Facteurs favorisant des crises épileptiques*. Epilepsies : prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsies. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 53-61.
26. Capovilla, G., et al., *Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients*. Epilepsia, 2006. **47**: p. 529-533.
27. Debanne, D., O. Caillard, and G. Alcaraz, *Canaux ioniques principaux et activités épileptiques : sodium, potassium et chlore*. Neurologies, Juin-Juillet 2006. **9**(87): p. 415-420.
28. Mégevand, P., *Physiopathologie*. Epilepsies Bases fondamentales. Vol. 1. 2006, Pays Bas: Doin. 11-13.
29. Pumain, R., *Neurotransmission excitatrice et activités épileptiques*. Neurologies, Juin-Juillet 2006. **9**(87): p. 405-409.
30. Huberfeld, G., *Neurotransmission inhibitrices et activités épileptiques*. Neurologies, Juin-Juillet 2006. **9**(87): p. 410-414.
31. Ben-Ari, Y., et al., *Layer-specific generation and propagation of seizures in slices of developing neocortex : Role of excitatory GABAergic synapses*. Journal of neurophysiology, 2008. **100**: p. 620-628.

32. Navarro, V., *Transmission non synaptique et synchronies : Quel rôle dans l'activité épileptique?* Neurologies, Octobre 2006. **9**(90): p. 539-543.
33. Bartolomei, F., P. Chauvel, and F. Wendling, *Dynamique des réseaux neuraux dans les épilepsies partielles humaines*. La revue neurologique, 2005. **161**: p. 767-780.
34. Chassagnon, S., et al., *Zones épileptogènes et non-épileptogènes : imagerie de perfusion des crises temporo-limbiques*. La revue neurologique, 2007. **163**: p. 1178-1190.
35. Chauvel, P., et al., *La "zone épileptogène" chez l'homme : représentations des évènements intercritiques par cartes spatio-temporelles*. La revue neurologique, 1987. **143**: p. 443-450.
36. Vercueil, L. and S. Hamelin, *Éléments diagnostiques des crises épileptiques*. Epilepsies Bases fondamentales. Vol. 1. 2006, Pays-Bas: Doin. 43-48.
37. Semah, F., et al., *Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?* Neurology, 1998. **51**: p. 1256-1262.
38. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Explorations complémentaires en épileptologie*. 3ème ed, ed. A. Epilepsie. 2003, Liège: Masson. 27-61.
39. Semah, F., et al., *Epilepsies : de la clinique aux examens complémentaires*: Expressions santé. 9-105.
40. Sediri, H. and C. Monaca, *L'électroencéphalogramme*. Neurologies, Octobre 2006. **9**(90): p. 535-536.
41. Genton, P. and C. Remy, *Le bilan d'une épilepsie*. Vivre et comprendre l'épilepsie. 2003, Lonrai: Ellipses. 133-150.
42. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Etats de mal épileptiques*. 3ème ed, ed. A. épilepsies. 2003, Liège: Masson. 129-150.
43. Thomas, P. and E. Delmont, *Etats de mal épileptiques*. Epilepsies : prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie. Vol. 2. 2007, Pays-Bas: Doin. 87-92.
44. Engrand, N. and A. Crespel, *Bases physiologiques des états de mal*. Neurologies, Octobre 2009. **12**(121): p. 379-382.
45. Dupont, S. and A. Crespel, *Etats de mal épileptiques : épidémiologie, définitions et classifications*. La revue neurologique, Avril 2009. **165**: p. 307-314.
46. Vallée, L., *Initiation du traitement antiépileptique*. Médecine thérapeutique/pédiatrie, 2001. **4**(Hors série vol. 1): p. 47-50.
47. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Traitement des épilepsies*. 3ème ed. Abrégés Epilepsies. 2003, Liège: Masson. 203-221.

48. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Conduite du traitement médical*. 3ème ed, ed. A. Epilepsie. 2003, Liège: Masson. 222-232.
49. Genton, P. and C. Remy, *Les traitements*. Vivre et comprendre l'épilepsie. 2003, Lonrai: Ellipses. 165-169.
50. Baldy-moulinier, M., *Epilepsies en questions*. 1997, Paris: John Libbey Eurotext. 171-173.
51. Theodore, W.H. and R.J. Porter, *Epilepsies 100 principes de bases*. 1996, Niort: Flammarion. 85-90.
52. Vidal. 2010 : Le dictionnaire, Malesherbes. 2666.
53. Brodie, M.J. and P. Kwan, *Combination therapy in epilepsy : when and what to use?* Drugs, 2006. **66**(14): p. 1817-1829.
54. Rossetti, A.O. and P. Jallon, *Traitement médical des épilepsies*. Epilepsies : prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsies. Vol. 3. 2007, Pays-bas: Doin. 1-22.
55. Odou, P., H. Robert, and B. Décaudin, *Traitement des épilepsies et des états de mal épileptique*. 3ème ed. Pharmacie clinique et thérapeutique. 2008, Lonrai: Masson. 775-799.
56. Genton, P., *When antiepileptic drugs aggravate epilepsy*. Brain Dev, 2000. **22**: p. 75-80.
57. Dupont, S., *Prise en charge des états de mal convulsifs généralisés : les dernières recommandations*. Neurologies, Octobre 2009. **12**(121): p. 384-387.
58. Walder, B., M.R. Tramèr, and M. Seeck, *Seizure-like phenomena and propofol : A systematic review*. Neurology, Mai 2002. **58**: p. 1327-1332.
59. Lyer, V.N., R. Hoel, and A.A. Rabinstein, *Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience*. Critical care medicine, 2009. **37**(12): p. 3024-3030.
60. European Medicines Agency, *Guideline on the investigation of bioequivalence*. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, 2008: p. 3-29.
61. Biraben, A., et al., *Utilisation des médicaments génériques des antiépileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature*. La revue neurologique, 2007. **163**(4): p. 455-461.
62. Biraben, A., F. Semah, and B. De Toffol, *Les médicaments génériques et les médicaments princeps sont-ils équivalents du point de vue clinique? Y a-t-il des précautions d'emploi?* Epilepsies, 2007. **19**(1): p. 6-10.

63. Ligue française contre l'épilepsie, *Recommandations de la ligue française contre l'épilepsie concernant l'usage des médicaments antiépileptiques génériques chez les patients souffrants d'épilepsie*. 3 juillet 2007.
64. Afssaps, *Substitution des génériques*. 11 mars 2008.
65. Afssaps : commission nationale de pharmacovigilance, *Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques*. 29 janvier 2008.
66. Veyrac, E., et al., *Patients épileptiques*. Prescrire : le guide 2010, Décembre 2009. **29**(314): p. 177-195.
67. Allain, H. and D. Bentué-Ferrer, *Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : principes et mécanismes*. Neurologies, Janvier 2006. **9**(77): p. 18-24.
68. Löscher, W., et al., *The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy*. Epilepsia, Janvier 2009. **50**(1): p. 1-23.
69. Semah, F., *Interactions avec les antiépileptiques : lesquelles faut-il prendre en compte?* Neurologies, Janvier 2006. **9**(77): p. 24-35.
70. Baldy-moulinier, M., P. Gelisse, and A. Crespel, *Texte des experts quelle organisation de soins pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients avec une épilepsie partielle pharmacorésistante?* La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 338-344.
71. Vercueil, L., *Texte du groupe bibliographique Qu'est ce qu'une épilepsie pharmacorésistante? Critères du neurologue*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 60-64.
72. *Conférence de consensus : Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes, recommandations du jury*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 394-395.
73. Bartolomei, F., et al., *Les investigations préchirurgicales des épilepsies*. La revue neurologique, Décembre 2002. **158**: p. 55-64.
74. Bordet, R., *Texte des experts Epilepsies partielles pharmacorésistantes : les critères du pharmacologue*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 36-42.
75. Thomas, P., *Texte des experts Conduite du traitement par les antiépileptiques au long cours dans les épilepsies partielles pharmacorésistante de l'adulte*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 252-264.
76. Kahane, P., *Texte des experts. La chirurgie de l'épilepsie chez l'adulte : pour qui?* La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 179-184.
77. Kaminska, A., *Texte du groupe bibliographique, chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant : critères d'éligibilité. Revue de la littérature*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 220-231.

78. Munari, C. and P. Kahane, *Traitement neurochirurgical de l'épilepsie*. Neurologies, 1998. [17-700-D-10].
79. Vercueil, L., *Texte du groupe bibliographique : Critères d'éligibilité pour le traitement chirurgical des EPPR de l'adulte*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 175-178.
80. Taussig, D. and J.G. Villemure, *Traitement chirurgical des épilepsies*. Epilepsies : prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 31-52.
81. Montavont, A., et al., *Efficacité de la stimulation intermittente du nerf vague dans les épilepsies pharmacorésistantes non chirurgicales de l'adolescent et de l'adulte*. La revue neurologique, Décembre 2007. **163**: p. 1169-1177.
82. Biraben, A. and C. Stefani, *La stimulation du nerf vague dans le traitement de l'épilepsie*. La revue neurologique, Janvier 2005. **161**: p. 128-132.
83. Landré, E., *Texte des experts : La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies partielles pharmacorésistantes*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 280-287.
84. Ryvlin, P. and A. Montavont, *Mécanismes d'action de la stimulation du nerf vague*. Epilepsies, Décembre 2008. **20**: p. 3-9.
85. Auvin, S., et al., *Evolution de la prescription du régime cétoène en France chez l'enfant entre 2001 et 2008*. La revue neurologique, Mars 2010. **166**: p. 314-320.
86. Porta, N., et al., *Le régime cétoène et ses variants : doutes et certitudes*. La revue neurologique, Mai 2009. **165**: p. 430-439.
87. Guénot, M., *Texte du groupe bibliographique : Indications et risques des techniques neurochirurgicales chez l'adulte présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante (radiochirurgie comprise)*. La revue neurologique, Juin 2004. **160**: p. 185-194.
88. Abeloos, L., et al., *Traitement radiochirurgical par Gamma Knife de l'épilepsie réfractaire : résultats du centre Gamma Knife de Bruxelles*. Neurochirurgie, Octobre 2009. **55**: p. 503.
89. Regis, J., et al., *Rôle de la radiochirurgie Gamma Knife dans le traitement des épilepsies sévères*. La revue neurologique, Avril 2002. **158**: p. 405-411.
90. Thomas, P. and A. Arzimanoglou, *Autour de l'épilepsie*. 3ème ed. Abrégés épilepsies. 2003, Liège: Masson. 243-265.
91. Semah, F. and C. Lamy, *Epilepsie et vie de la femme*. Epilepsies : prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 63-70.

92. Pennell, P.B., *Antiepileptic drugs during pregnancy: What is known and which AEDs seem to be safest?* *Epilepsia*, Décembre 2008. **49**(9): p. 43-55.
93. Harden, C.L., et al., *Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.* *Epilepsia*, Mai 2009. **50**(5): p. 1237-1246.
94. Harden, C.L., et al., *Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.* *Epilepsia*, Mai 2009. **50**(5): p. 1247-1255.
95. Jentink, J., et al., *Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid?* *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Août 2010. **19**(8): p. 803-807.
96. Mawer, G., et al., *Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study.* *Seizure*, Mars 2010. **19**(2): p. 112-119.
97. Richmond, J.R., et al., *Epilepsy and pregnancy : an obstetric perspective.* *American journal of obstetrics and gynecology*, Février 2004. **190**(2): p. 371-379.
98. Fairgrieve, S.D., et al., *Population based prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy.* *BMJ*, Septembre 2000. **321**(7262): p. 674-675.
99. Christensen, J., et al., *Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism : evidence from a double-blind, placebo-controlled trial.* *Epilepsia*, Mars 2007. **48**(3): p. 484-489.
100. Herzog, A.G. and S.C. Schachter, *Valproate and the polycystic ovarian syndrome : Final thoughts.* *Epilepsia*, Mars 2001. **42**(3): p. 311-315.
101. Torre, A. and H. Fernandez, *Le syndrome des ovaires polykystiques.* *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, Septembre 2007. **36**(5): p. 423-446.
102. De Toffol, B., *Epilepsies et fonctionnement mental.* *Epilepsies : Prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie.* Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 81-91.
103. Stefanello, S., et al., *Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy : a community-based case-control study.* *Epilepsia*, Juillet 2010. **51**(7): p. 1120-1125.
104. Josien, E. and J.P. Delabrousse-Mayoux, *Dépression et suicides chez le patient épileptique.* *Neurologies*, Janvier 2003. **47**: p. 26.
105. Hesdorffer, D.C. and A.M. Kanner, *The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm?* *Epilepsia*, Mai 2009. **50**(5): p. 978-986.

106. Gelisse, P., *La vie quotidienne des patients avec épilepsie*. Epilepsies : Prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 105-110.
107. De Grissac-Moriez, N., *Epilepsies et école*. Epilepsies : Prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsies. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 121-127.
108. Crespel, A., B. Couffignal, and C. Artières, *Guide des établissements spécialisés pour épileptiques à l'usage des professionnels de santé*. 2008, Condé-sur-Noireau: John Libbey Eurotext.
109. Seron, X., et al., *La rééducation cognitive*. La revue neurologique, Mai 2008. **163**(3): p. 154-163.
110. Vespignani, H., *Epilepsies et permis de conduire*. Epilepsies : Prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 129-139.
111. Gonnaud, P.M., *Epilepsie et travail*. Epilepsies : Prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 111-119.
112. Kaiwen Lin, M.D. and M.D. Selim R Benbadis, *Death and epilepsy*. Expert Review of neurotherapeutics, 2009. **9**(6): p. 781-783.
113. Ryvlin, P., et al., *Prévenir la mort soudaine inattendue (SUDEP) dans l'épilepsie : De la physiopathologie aux perspectives thérapeutiques*. Pratique neurologique, Avril 2010. **1**(2): p. 157-170.
114. De Grissac-Moriez, N., *L'aide aux patients avec épilepsie*. Epilepsies : Prise en charge et vie quotidienne des patients avec épilepsie. Vol. 3. 2007, Pays-Bas: Doin. 145-146.

Webographie

- 1'. Site de l'Organisation Mondiale de la Santé : consulté le 10/12/2010
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/fr/index.html>
- 2'. Site de l'International League Against Epilepsy : consulté le 20/12/2010
<http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/ctfoverview.cfm>
- 3'. Consulté le 10/01/2010
<http://www.imagedmed.org/cerf/cnr/edicerf/NR/NR016.html>
- 4'. Consulté le 27/01/2010
<http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.util.LectureFichierJoint?CODE=138&LANGUE=0>
- 5'. Site de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation : consulté le 30/01/2010
http://www.sfar.org/accueil/articles.php?id_article=34
- 6'. Consulté le 03/11/2010 :
http://www.pharmacomedicale.org/medicaments_4.html#
- 7'. Site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : consulté le 30/10/2010
http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=15
- 8'. Site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : consulté le 30/10/2010
http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=884
- 9'. Site légifrance : consulté le 25/10/2010
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022816662&fastPos=9&fastReqId=364613026&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>
- 10'. Site du ministère du travail, de l'emploi et de la santé : consulté le 06/11/2010
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/hcmss/liste_ald.htm

Liste des figures

Figure 1 : Tablette babylonienne conservée au British museum.....	14
Figure 2 : Article sur la chirurgie cérébrale de V. Horsley en1886	16
Figure 3 : Classification des crises d'épilepsie proposée par la commission épidémiologique de la LICE	23
Figure 4 : Epileptogénèse et stratégie diagnostique et thérapeutique	26
Figure 5 : Représentation des canaux ioniques dont les gènes correspondants sont impliqués dans les formes autosomiques dominantes d'épilepsies idiopathiques	30
Figure 6 : Principales étiologies en fonction de l'âge	35
Figure 7: Genèse du potentiel d'action.....	38
Figure 8 : Récepteur NMDA	42
Figure 9 : Récepteur GABA _A et ses sites de fixation.....	43
Figure 10 : Récepteur GABA _B	44
Figure 11 : Tracé EEG normal.....	55
Figure 12 : Activités paroxystiques élémentaires	56
Figure 13 : Corrélations anatomo-électro-cliniques	60
Figure 14 : Matériel utilisé pour la SNV et schéma de son implantation.....	128

Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence cumulée de l'épilepsie selon l'âge à Rochester, Minnesota, de 1935 à 1985(d'après Hauser et al.)	19
Tableau 2 : Classification internationale des crises d'épilepsie	24
Tableau 3 : Caractéristiques génétiques des formes familiales d'épilepsies généralisées idiopathiques	31
Tableau 4 : Pronostic en fonction des différents types d'épilepsie.....	52
Tableau 5 : Principaux paramètres étudiés en tomographie par émission de positons.....	65
Tableau 6 : Description clinique et EEG des crises généralisées	69
Tableau 7 : Médicaments antiépileptiques commercialisés en France en 2010	83-85
Tableau 7 bis : Benzodiazépines commercialisées en France en 2010	86
Tableau 8 : Les antiépileptiques en fonction de leur mécanisme d'action présumé	87
Tableau 9 : Principaux paramètres pharmacocinétiques des antiépileptiques.....	89
Tableau 10 : AMM des antiépileptiques utilisés <u>en monothérapie</u> en fonction du type de crises d'épilepsie et du type d'épilepsie/syndromes épileptiques à la date du 30/07/2010.....	90
Tableau 11 : AMM des antiépileptiques utilisés <u>uniquement en association</u> en fonction du type de crises d'épilepsie et d'épilepsie ou syndromes épileptiques au 30/07/2010.....	91
Tableau 12 : Interactions entre les molécules antiépileptiques	109
Tableau 13 : Interactions des antiépileptiques avec les autres classes thérapeutiques	116
Tableau 14: Tératogénéicité humaine des antiépileptiques selon les données collectées par le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes).....	137
Tableau 15 : Décision d'aptitude à la conduite selon le type d'épilepsie ou de crises d'épilepsie	154

Liste des annexes

Annexe 1 : Classifications internationale des épilepsies et syndromes épileptiques	182-183
Annexe 2 : Principaux médicaments potentiellement épileptogènes	184
Annexe 3 : Résumé des changements de terminologie et concepts dans les classifications des épilepsies (Rapport de la commission de l'ILAE 28 juillet 2009).....	185-189
Annexe 4 : Arbre décisionnel pour le traitement de première intention d'un état de mal généralisé tonico-clonique	190
Annexe 5 : Liste des principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments	191-192

ANNEXES

Annexe 1

Classifications internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989) [12]

1. Epilepsies et syndromes épileptiques en relation avec une localisation (focaux, partiels)

1.1 Idiopathiques

1.1.1 Epilepsie bénigne de l'enfant avec paroxysmes centro-temporaux (rolandiques)

1.1.2 Epilepsie de l'enfant avec paroxysmes occipitaux

1.1.3 Epilepsie primaire de la lecture

1.2 Symptomatiques (données cliniques et/ou paracliniques permettant d'affirmer que les crises ont un point de départ focal)

1.2.1 Epilepsie du lobe frontal

1.2.2 Epilepsie du lobe temporal

1.2.3 Epilepsie du lobe occipital

1.2.4 Epilepsie du lobe pariétal

1.2.5 Epilepsie partielle continue progressive chronique de l'enfant (syndrome de Kojewnikow)

1.2.6 Epilepsies partielles réflexes avec crises déclenchées par un stimulus spécifique (moteur, auditifs, visuel...)

1.2.7 Epilepsie du lobe indéterminée

1.3 Cryptogéniques (présumées symptomatique mais d'étiologie inconnue)

1.3.1 Epilepsie du lobe frontal

1.3.2 Epilepsie du lobe temporal

1.3.3 Epilepsie du lobe occipital

1.3.4 Epilepsie du lobe pariétal

1.3.5 Epilepsies partielles réflexes

1.3.6 Epilepsie du lobe indéterminé

2. Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

2.1 Idiopathiques (liées à l'âge)

2.1.1 Convulsions néonatales familiales bénignes

2.1.2 Convulsions néonatales bénignes

2.1.3 Epilepsie myoclonique du nourrisson

2.1.4 Epilepsie-absences de l'enfant (pyncnolepsie)

2.1.5 Epilepsie-absences de l'adolescent

2.1.6 Epilepsie myoclonique juvénile

2.1.7 Epilepsie avec crises grand mal du réveil

2.1.8 Autres épilepsies généralisées idiopathiques n'appartenant pas aux syndromes définis ci-dessus

2.1.9 Epilepsies généralisées réflexes (crises caractérisées par un mode spécifique de provocation : ex : photosensibilité)

2.2 Cryptogéniques ou symptomatiques

2.2.1 Syndrome de West

2.2.2 Syndrome de Lennox-Gastaut

2.2.3 Epilepsie myoclonostatique

2.2.4 Epilepsie avec absences myocloniques

2.3 Symptomatiques

2.3.1 Etiologie non spécifique

2.3.1. A Encéphalopathie myoclonique précoce

2.3.1. B Encéphalopathie épileptique infantile précoce avec suppression-bursts

2.3.1. C Autres épilepsies généralisées symptomatiques non définies ci-dessus

2.3.2 Syndromes spécifiques

Des crises peuvent compliquer de nombreuses maladies. Sont incluses ici les maladies dans lesquelles les crises se présentent comme un fait dominant.

Malformations (syndrome d'Aicardi), phacomatoses, erreurs innées du métabolisme, affections considérées comme dégénératives (épilepsies myocloniques progressives lentes).

3. Epilepsies et syndromes épileptiques dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

3.1 Epilepsies avec associations de crises généralisées et partielles

3.1.1 Crises néonatales

3.1.2 Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson

3.1.3 Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil (POCS)

3.1.4 Epilepsie-aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

3.1.5 Autres épilepsies indéterminées non définies ci-dessus

3.2 Epilepsies sans caractère généralisé ou focal certain

Sont rassemblés ici tous les cas de crises généralisées tonico-cloniques dans lesquelles les éléments cliniques et EEG ne permettent pas clairement de les considérer comme généralisées ou partielles.

4. Syndromes spéciaux

4.1 Crises survenant uniquement lors d'une agression cérébrale aiguë, directe ou indirecte, métabolique ou toxique (alcool, drogues, éclampsie, hyperglycémie...) mais également infectieuse, vasculaire, traumatique, hyperthermique, iatrogène...

4.2 Crises isolées ou état de mal isolé

5. Inclassables

Annexe 2

Principaux médicaments potentiellement épileptogènes [18]

Anti-infectieux

Pénicilline
Céphalosporines
Isoniazide
Méfloquine
Métronidazole
Acide nalidixique
Amphotéricine B
Fluoroquinolones

Psychotropes

Clomipramine
Maprotiline
Imipramine
Fluoxétine
Fluvoxamine
Paroxétine
Lithium
Cocaïne
Anorexigènes
Clozapine

Dérivés xanthiques

Caféine
Aminophylline
Théophylline

Anesthésiques locaux

Lidocaïne
Bupivacaïne
Procaïne
Butacaïne

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Tacrolimus

Autres

Agents de contraste
Interféron α
Interleukines 1 et 2
Foscarnet

Annexe 3

Résumé des changements de terminologie et concepts dans les classifications des épilepsies (Rapport de la commission de l'ILAE 28 juillet 2009) [2']

1. Mode de début de crises et classification des crises d'épilepsies

Les crises d'épilepsies généralisées sont maintenant considérées comme ayant un point d'origine et se bilatéralisant rapidement. Les réseaux bilatéraux peuvent inclure les structures corticales et sous-corticales, mais n'inclut pas forcément le cortex entier.

Bien que les crises individualisées puissent paraître localisées, la localisation et la latéralisation ne sont pas constantes d'une crise à l'autre. Les crises généralisées peuvent être asymétriques.

Les crises focales sont maintenant considérées comme ayant un point d'origine, avec des réseaux limités à un hémisphère, qui peuvent être discrètement localisées ou plus largement distribuées.

Les crises focales peuvent être originaires des structures sous-corticales. Pour chaque type de crise, l'apparition est uniforme d'une crise à l'autre avec des modèles de propagation préférentiels, qui peuvent impliquer l'hémisphère controlatéral.

Dans certains cas cependant, il y a plus d'un réseau épileptogène et plus d'un type de crises, mais chaque crise a un même site d'apparition. Les crises focales ne se trouvent dans aucun ensemble de classes naturelles basées sur la compréhension actuelle des mécanismes impliqués.

Contrairement à la classification de 1989, les syndromes ne seront plus caractérisés comme étant généralisés ou focaux.

2. Syndrome versus épilepsie

La classification de 1989 utilise les termes épilepsie ou syndrome de façon presque interchangeable. Désormais, l'utilisation du terme syndrome est réduite à un groupe d'entités cliniques qui sont identifiées de façon fiable par un ensemble de caractéristiques électro-cliniques. Les patients dont l'épilepsie ne correspond pas aux critères d'un syndrome électro-clinique spécifique peuvent avoir une description de leur épilepsie en respectant une variété de facteurs cliniques pertinents (ex : étiologie connue, type de crises...). Cependant, cela ne

permet pas un diagnostic précis de leur épilepsie.

3. Les grands types de causes (étiologie)

Les causes seront groupées ainsi :

- génétique
- structurelle/métabolique
- inconnue

4. Organisation

Dans la classification de 1989, les syndromes étaient organisés selon leur « mode » d'expression (focales versus généralisées) et leurs causes sous-jacentes (idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques). Nous recommandons que cette approche de classification soit abandonnée, ce en préparation du changement paradigmatique de classification à venir. Nous organisons notre connaissance en ce qui concerne les syndromes et les épilepsies d'une manière flexible et multidimensionnelle. Une structure organisationnelle qui s'appuie d'abord sur la cause, l'âge de début ou toutes les caractéristiques possibles (ex : canalopathies connues, caractéristiques EEG spécifiques, résultats spécifiques de l'IRM) peut ainsi être construite.

Tableau 1 : classification des crises

Crises généralisées

Toniques cloniques (n'importe quelle combinaison)

Absences

- ❖ Typiques
- ❖ Atypiques
- ❖ Absences avec caractéristiques spéciales

Absences myocloniques

Myoclonies palpébrales

Myocloniques

- ❖ Myocloniques
- ❖ Myoclono-atoniques

❖ Myoclonono-toniques

Cloniques

Toniques

Atoniques

Crises focales

Peut être focales, généralisées ou non classées

Spasmes épileptiques

Tableau 2 : Descriptions des crises focales selon le degré d'altération de la conscience lors des crises

- ❖ Sans altération de la conscience
 - Avec éléments moteurs et autonomes observables (correspond à peu près au concept de crises partielles simples)
 - Impliquant des phénomènes sensoriels ou psychiques subjectifs (correspond au concept d'aura)
- ❖ Avec altération de la conscience (correspond à peu près au concept de crises partielles complexes)
- ❖ Crises évoluant en crises convulsives bilatéralisées (impliquant des éléments toniques, cloniques ou tonico-cloniques, remplace le terme crises secondairement généralisées)

Tableau 3 : Syndromes électro-cliniques et autres épilepsies

Syndromes électro-cliniques classés par âge de début

Période néonatale

Convulsions néonatales familiales bénignes

Encéphalopathie myoclonique précoce

Syndrome d'Ohtahara

Petite enfance

- Crises partielles migrantes du nourrisson
- Syndrome de West
- Epilepsie myoclonique du nourrisson
- Crises infantiles bénignes
- Crises infantiles familiales bénignes
- Syndrome de Dravet
- Etat de mal myoclonique dans les encéphalopathies non progressives

Enfance

- Crises fébriles positives (peut commencer dans la petite enfance)
- Epilepsie occipitale bénigne de l'enfant à début précoce (syndrome de Panayiotopoulos)
- Epilepsie avec crises myoclo-no-atoniques (anciennement astatiques)
- Epilepsie bénigne avec pointes centro-temporales
- Epilepsie frontale nocturne autosomique dominant
- Epilepsie occipitale bénigne de la deuxième enfance (type Gastaut)
- Epilepsie avec absences myocloniques
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsies avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent (incluant le syndrome de Landau-Kleffner)
- Epilepsie-absence de l'enfant

Adolescent, adultes

- Epilepsie-absence de l'adolescent
- Epilepsie myoclonique juvénile
- Epilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques
- Epilepsie myoclonique progressive
- Epilepsie partielle avec caractéristiques auditives autosomique dominante
- Autres épilepsies familiales du lobe temporal

Epilepsie ayant moins de relation spécifique avec l'âge (cet arrangement ne tient pas compte de l'étiologie)

Epilepsie focale familiale à foyers variables

Epilepsies réflexes

Groupes distincts

Epilepsie mésiale du lobe temporal avec sclérose de l'hippocampe

Syndrome de Rasmussen

Epilepsie gélastique avec hamartome hypothalamique

Les épilepsies qui ne correspondent à aucune de ces catégories diagnostiques peuvent être distinguées d'abord sur la présence ou l'absence d'une condition structurelle ou métabolique connue (cause présumée) puis sur le mode primaire des crises (généralisées versus focales).

Epilepsies attribuées à une cause structurelle ou métabolique

Malformations du développement cortical (hémimégalencéphalie, hétérotopies...)

Syndromes neuro-cutanées (Sclérose tubéreuse, Sturge-Weber...)

Tumeurs

Infections

Traumatismes

Angiomes

Attaques...

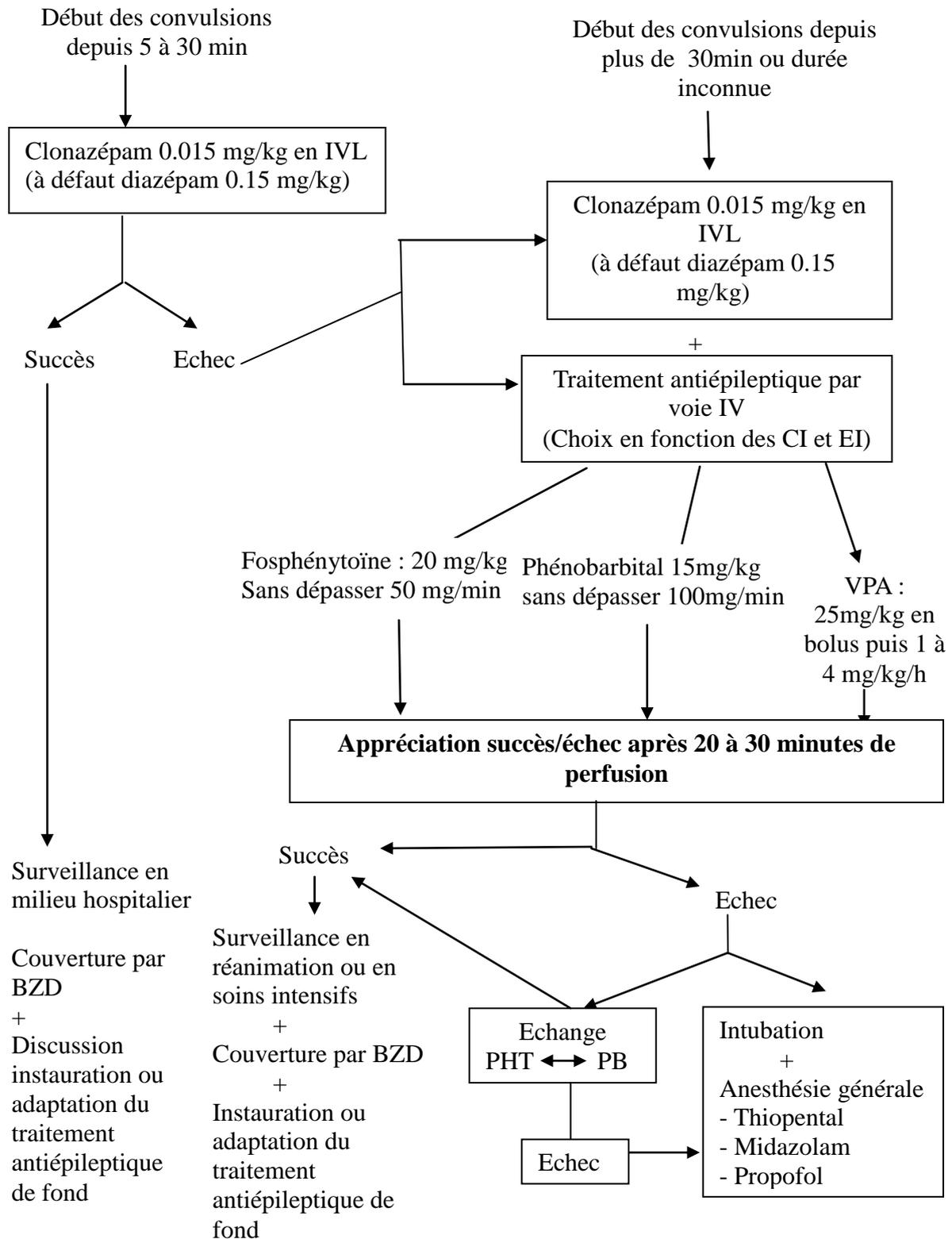
Epilepsie de cause inconnue

Conditions avec des crises d'épilepsie qui ne sont traditionnellement pas diagnostiquées comme étant une forme d'épilepsie en soi

Convulsions néonatales bénignes

Convulsions fébriles

Annexe 4 : Arbre décisionnel pour le traitement de première intention d'un état de mal généralisé tonico-clonique [57]



Annexe 5 : Liste des principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments [67]

Isoenzymes	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP1A2	<p><u>Psychotropes</u> : amitriptyline, clozapine, clomipramine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, mirtazapine, olanzapine</p> <p><u>Autres</u> : caféine, théophylline, paracétamol, tacrine, tamoxifène, warfarine, zolmitriptan</p>	Amiodarone, cimétidine, ciprofloxacine, clarithromycine, fluvoxamine	Carbamazépine, fumée de tabac, modafinil, phénobarbital, phénytoïne, oméprazole, rifampicine, ritonavir
CYP2C9	<p><u>Anticonvulsivants</u> : phénobarbital, phénytoïne, acide valproïque</p> <p><u>AINS</u> : célécoxib, diclofénac, ibuprofène, piroxicam</p> <p><u>Autres</u> : fluvastatine, glipizide, losartan, tolbutamide, sulfaméthoxazole, warfarine, zidovudine</p>	Amiodarone, acide valproïque, chloramphénicol, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, lansoprazole, miconazole, ritonavir, sertraline	Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine
CYP2C19	<p><u>Anticonvulsivants</u> : diazépam, phénytoïne</p> <p><u>Psychotropes</u> : amitriptyline, citalopram, clomipramine, imipramine, moclobémide</p> <p><u>Autres</u> : lansoprazole, oméprazole, nelfinavir, proguanil, propranolol, téniposide, warfarine</p>	Felbamate, oxcarbazépine, topiramate, cimétidine, fluvoxamine, oméprazole, ticlopidine	Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine
CYP2D6	<p><u>Psychotropes</u> : amitriptyline, chlorpromazine, citalopram, clomipramine, clozapine, désipramine, fluoxétine, fluphénazine, fluvoxamine, halopéridol, imipramine, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, olanzapine, paroxétine, perphénazine, rispéridone, thioridazine, venlafaxine, zuclopenthixol</p> <p><u>Cardiovasculaire</u> : alprénolol, ancaïnide, flécaïnide, métoprolol, propafénone, propranolol, pendolol, timolol</p>	Cimétidine, fluoxétine, halopéridol, modafinil, paroxétine, perphénazine, propafénone, quinidine, ranitidine, ritonavir, sertraline, thioridazine	?

	Autres : codéine, débrisoquine, dextrometorphan, tramadol		
CYP2E1	Anticonvulsivants : felbamate, phénobarbital Autres : dapsonne, éthanol, halothane, isoniazide	Disulfiram	Alcool, isoniazide
CYP3A4	Anticonvulsivants : éthosuximide, tiagabine, zonisamide Psychotropes : amitriptyline, benzodiazépines (alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam) clomipramine, clozapine, halopéridol, imipramine, mirtazapine, olanzapine, rispéridone, sertraline, zyprasadone Anti-HIV : indinavir, nelfinavir, névirapine, ritonavir, saquinavir Cardiovasculaire : amiodarone, amlodipine, diltiazem, félodipine, lovastatine, nimodipine, nifédipine, quinidine, simvastatine, vérapamil Autres : alfentanil, astémizole, cisapride, clarithromycine, ciclosporine, cyclophosphamide, érythromycine, fentanyl, glucocorticoïdes, itraconazole, kétoconazole, sidénafile, tacrolimus, tamoxifène, terfénadine, vincristine, zaléplon, zolpidem,	Cimétidine, ciclosporine, diltiazem, érythromycine, fluvoxamine, jus de pamplemousse, fluconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, vérapamil	Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, éfavirenz, névirapine, glucocorticoïdes, millepertuis, modafinil, rifabutine, rifampicine

Nom - Prénom : DREAN Elodie

Titre de la Thèse : Approche des épilepsies à l'officine : Une prise en charge multiaxiale du patient

Résumé de la thèse :

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique. Elle affecte environ 500 000 patients en France. Cette pathologie est complexe et suscite encore des craintes dans la population générale.

Le pharmacien d'officine a un rôle important de relai et doit connaître l'approche multiaxiale de la prise en charge des épilepsies. Il devra pouvoir répondre au mieux aux questions et aux craintes des patients.

Nous aborderons donc la physiopathologie, les étiologies, les moyens diagnostiques, et la clinique des épilepsies.

Nous verrons ensuite les schémas thérapeutiques, leur mise en place et leur suivi.

Et enfin, nous nous intéresserons à la vie quotidienne des patients, les conséquences de la pathologie sur la grossesse, l'école, le sport, le travail...

MOTS CLES :

EPILEPSIE, CRISE D'EPILEPSIE, ANTIEPILEPTIQUES, PHARMACIEN

JURY : PRESIDENT : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Patrick LATOUR, Neurologue, Praticien Hospitalier

CHU de Nantes

Mme Maryse VERSAVEAU, Docteur en pharmacie

92 boulevards du Massacre 44800 SAINT-HERBLAIN
