

Epilepsie II

Dr S.HANNACHI

MAITRE ASSISTANTE EN NEUROLOGIE

CHU ANNABA

V. Principes du traitement

A. Buts

Supprimer les crises :

- traitement curatif (étiologique)
- traitement symptomatique :
 - supprimer leur cause par ablation d'une lésion corticale (cavernome, malformation corticale par exemple) en cas d'épilepsie focale (partielle) pharmaco-résistante structurelle ;
 - par éviction des facteurs favorisant des crises (facteur métabolique, photosensibilité, facteur toxique),
 - prescription de médicaments antiépileptiques de fond efficaces dans 60 à 75 % des cas.

Traiter un patient souffrant de crises épileptiques, c'est aussi :

- apporter une éducation thérapeutique, car le malade peut ne connaître les crises que par le regard des autres ou par les conséquences des crises dans un contexte dramatique ou spectaculaire ; pour expliquer la différence entre la crise (un symptôme) et l'épilepsie (une maladie) ; afin de détecter des facteurs favorisant ou déclenchant des crises ;
- une aide psychologique car, si la menace d'une crise est permanente, sa survenue est imprévisible ;
- un accompagnement social : essayer de prévenir les conséquences sur la scolarisation, l'emploi, la conduite d'un véhicule, les loisirs.

- Mécanismes d'action supposés :
 - renforcer l'inhibition synaptique (gabaergique) ;
 - diminuer l'excitation synaptique (glutamatergique)
 - stabiliser les membranes cellulaires (blocages des canaux à Na^+ ou Ca^{2+} voltages-dépendants).

| Antiépileptiques courants | Voie | Spectre d'activité | | | | Interactions | Principaux effets indésirables |
|--|----------------|--------------------|----------|------------|----|------------------------|---|
| | | CGTC | Absences | Myoclonies | CP | | |
| Valproate de sodium (Dépakine®) | PO, IV | × | × | × | × | Inhibiteur lamotrigine | Tératogène, hépatite, pancréatite, tremblement, thrombopénie, prise de poids, hyperammoniémie |
| Lamotrigine (Lamictal®) | PO | × | × | × | × | Valproate | Lyell (+++) |
| Lévétiracétam (Keppra®) | PO, IV | × | × | × | × | | Troubles du comportement |
| Benzodiazépines (Rivotril®, Urbanyl®, Valium®) | PO, IV, IM, IR | × | × | × | × | | Sédation, altération cognitive |

| Antiépileptiques courants | Voie | Spectre d'activité | | | | Interactions | Principaux effets indésirables |
|-------------------------------------|------------|--------------------|-----------|-----------|---|---|---|
| Éthosuximide (Zarontin®) | PO | 0 | × | 0 | 0 | | Tératogène, aplasie médullaire, éruptions cutanées graves |
| Carbamazépine (TégrétoI®) | PO, IV | × | Aggravant | Aggravant | × | Inducteur macrolides, dilthiazem, vérapamil | Hyponatrémie, vestibule et cervelet, BAV, hépatite, lupus, tératogène |
| Oxcarbazépine (Trileptal®) | PO | 0 | Aggravant | Aggravant | × | <i>Idem</i> TégrétoI® | <i>Idem</i> TégrétoI® |
| Topiramate (EpiToxax®) | PO | × | 0 | 0 | × | Œstroprogestatifs (au-delà de 200 mg/j) | Troubles psychiatriques, anorexie, lithiases urinaires |
| Zonisamide (Zonegran®) | PO | 0 | 0 | 0 | × | Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique | Troubles psychiatriques, lithiases urinaires |
| Lacosamide (Vimpat®) | PO, IV | 0 | 0 | 0 | × | 0 | Vertiges, céphalée, diplopie, asthénie, fatigue |
| Eslicarbazépine (Zebinix®) | PO | 0 | Aggravant | Aggravant | × | <i>Idem</i> TégrétoI® | <i>Idem</i> TégrétoI® |
| Perampanel (Fycompa®) | PO | 0 | 0 | 0 | × | Trileptal® | Agressivité, anxiété, Vertige, Somnolence |
| Phénytoïne (Di-Hydan®) | PO, IV, IM | × | Aggravant | Aggravant | × | Inducteur | Diplopie Prise de poids Tératogène, vestibule et cervelet, acné, hirsutisme, hypertrophie gingivale, lupus, éruptions cutanées graves |
| Phénobarbital (GardénaI®, Alepsal®) | PO, IV, IM | × | 0 | × | × | Inducteur | Tératogène, sédation, troubles cognitifs, algodystrophie, ostéomalacie |

C. Traitement médicamenteux de fond

1. Règles générales

- Si et, seulement si, la maladie épileptique est avérée (**pas de traitement d'épreuve !**).
- Orienté selon le type de crises, le diagnostic syndromique et étiologique :
 - bien connaître les formes ne nécessitant pas de médicament (notamment l'épilepsie à paroxysmes rolandiques) ;
 - risque d'aggravation paradoxale des absences et des myoclonies avec certains médicaments antiépileptiques (ex. : Tégréto[®], Lamictal[®]).
- Orienté également selon le contexte clinique (âge, sexe, comorbidités éventuelles).
- Toujours commencer par une **monothérapie** en première et en deuxième intention, puis si échec, bithérapie rationnelle.
- **Dose minimale efficace, titration progressive.**
- Privilégier une ou deux prises par jour (selon la molécule).
- Nécessité d'une très bonne observance (pilulier).
- **Jamais d'arrêt brutal.**
- Vérifier l'absence de contre-indications (hypersensibilité) et :
 - valproate de sodium (Dépakine Chrono[®]) : hépatite active ou antécédents d'hépatite, troubles préexistants de la coagulation, grossesse (ASAT/ALAT, NFP, TQ).
- Informer des effets indésirables rares mais graves et des effets indésirables fréquents :
 - Lamotrigine : risque d'éruption cutanée au cours des premiers mois (10 % des cas) et de l'arrêt du traitement car risque de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell, rare < 1/1 000 mais grave) ;
 - valproate de sodium : hépatite, thrombopénie, tératogénicité, prise de poids.
- Expliquer la maladie, l'évolution, le traitement, **les possibilités ultérieures d'arrêt après un temps suffisant sans crise de plusieurs années, au minimum 2 ou 3 ans.**

3. Suivi du traitement

Vérifier l'efficacité et la tolérance au premier mois, troisième mois puis tous les 6 mois (avec contrôle biologique de la tolérance selon le traitement : systématique pour Dépakine[®], Trileptal[®], Lamictal[®] par exemple, pas systématique pour Keppra[®]).

• Les crises disparaissent et le traitement est bien supporté :

- contrôle régulier de l'EEG (pas plus d'une fois par an si épilepsie bien contrôlée) ;
- l'arrêt du traitement pourra être proposé, de manière très progressive (sauf cas particulier des syndromes épileptiques pharmacodépendants comme l'épilepsie myoclonique juvénile bénigne), après une période de 2 à 3 ans sans crise avec l'assentiment du patient si :
- lorsqu'il est décidé, l'arrêt sera toujours très progressif.
- l'EEG répété est normal ;
- en l'absence de lésion cérébrale potentiellement épileptogène ;

• Le traitement est mal toléré :

- arrêt rapide en cas d'effet indésirable grave (notamment en cas d'éruption cutanée) : choisir un autre antiépileptique avec prescription temporaire d'une benzodiazépine en attendant des taux sanguins actifs ;
- substitution progressive avec un autre antiépileptique en cas d'effets indésirables mineurs.

• Le traitement est bien supporté mais les crises persistent :

- vérifier l'observance et l'hygiène de vie, (utilité des dosages sanguins des antiépileptiques) ;
- augmentation progressive de la posologie en fonction de la tolérance, puis essai d'un autre antiépileptique en mono- ou bithérapie ;
- la résistance à un traitement médical bien conduit (deux lignes de traitement à posologie efficace) définit dans les deux premières années une épilepsie pharmaco-résistante : en cas d'épilepsie partielle non idiopathique, une pharmaco-résistance doit conduire à une évaluation chirurgicale (EEG-vidéo, examen neuropsychologique, imagerie isotopique et fonctionnelle et, parfois, implantation intracorticale d'électrodes EEG ou stéréo-EEG).

D. Moyens thérapeutiques non médicamenteux

- *Chirurgie* : léSIONECTOMIE ou cortectomie, indiquée en cas d'épilepsie partielle pharmaco-résistante, unifocale, correspondant à une aire corticale non fonctionnelle (ou dont l'ablation n'aura pas de conséquence fonctionnelle grave) et accessible chirurgicalement.
- *Stimulation chronique du nerf vague* : de mécanisme d'action imparfaitement connu, ses indications sont les épilepsies focales pharmaco-résistantes, contre-indiquées pour la cortectomie.
- *Régime cétoène* : en cas de pharmaco-résistance, efficace uniquement chez l'enfant.

E. Vie quotidienne, professionnelle, sociale et épilepsie

Très tôt, il est nécessaire d'aborder les questions concernant la vie quotidienne, l'avenir scolaire, l'avenir professionnel, la conduite automobile, la contraception, la grossesse.

1. Vie quotidienne

- Aucun régime alimentaire (alcool avec modération).
- Limiter les facteurs favorisants (éviter les dettes de sommeil).
- Prévenir les risques domestiques par des moyens simples : mobilier sans arêtes, literie basse, système de sécurité pour l'arrivée d'eau chaude, protection des plaques de cuisson, les douches sont préférées aux bains.
- Seuls les sports ou une crise mettrait en jeu le pronostic vital sont interdits : alpinisme, plongée sous-marine, deltaplane, planche à voile, sports mécaniques, etc. Les baignades en piscine sont autorisées si le patient est accompagné et sous couvert d'une surveillance, lorsque les crises sont maîtrisées.

2. Avenir scolaire, professionnel

- Analyse selon le syndrome épileptique, l'évolution sous traitement, les choix et possibilités personnels, en sachant que certaines professions sont interdites, notamment les chauffeurs de poids lourds, chauffeurs de transport en commun, le travail en hauteur, les carrières militaires et beaucoup d'emplois dans la fonction publique.
- L'aide du médecin du travail et une parfaite collaboration des différents intervenants sont très utiles.

3. Conduite automobile

- Elle est réglée par la loi et les articles du code de la route.
- La conduite des poids lourds et des véhicules de transport en commun n'est possible qu'après une guérison de l'épilepsie et un recul sans crise de 10 ans sans traitement.
- Elle est possible pour les autres véhicules après avis du médecin agréé pour le permis de conduire auprès de la préfecture si l'épilepsie est stabilisée depuis 12 mois, selon le syndrome.
- C'est au malade de faire les démarches et non au médecin ; c'est au médecin d'informer le malade (et seulement lui).

4. Contraception

- Elle doit tenir compte des antiépileptiques inducteurs enzymatiques.
- La pilule est contre-indiquée en association avec les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, phénytoïne, phénobarbital) et il faut alors lui préférer le dispositif intra-utérin.

5. Grossesse

- Elle nécessite une information quant aux risques sur :
 - l'épilepsie (faibles, variables et discutables en l'absence d'adaptation des posologies) ;
 - la grossesse (à ne pas négliger, notamment en cas de crise généralisée tonico-clonique ou de crises en rapport avec un arrêt brutal du traitement).
- Un conseil génétique est rarement nécessaire et uniquement dans les formes avec une hérédité bien définie.
- En fait, la question est surtout relative aux risques tératogènes des médicaments antiépileptiques :

- les antiépileptiques classiques sont responsables d'un risque de malformation 4 à 6 fois supérieur à celui de la population normale (2 %) ;
- le risque est d'autant plus élevé en cas d'association de plusieurs antiépileptiques, de posologies élevées et d'antécédents familiaux de malformations ;
- il est particulièrement élevé avec la Dépakine[®], le Tégrétol[®], le Gardéнал[®], le Di-Hydan[®] qu'il faut donc éviter ;
- Compte tenu de données nouvelles établissant, en plus du risque tératogène, un risque accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium, celui-ci est désormais soumis à des règles spécifiques de prescription chez la femme en âge de procréer (prescription initiale par un neurologue, brochure d'information pour la patiente, accord de soins signé).
- En cas de désir de grossesse, c'est souvent le moment de réévaluer la nécessité d'un traitement antiépileptique, de le simplifier, voire de l'arrêter. Une supplémentation en acide folique (vitamine B9) est conseillée (10 mg par jour) avant la conception et pendant la grossesse en cas de traitement par Dépakine[®], Tégrétol[®], Lamictal[®], et par la vitamine K pendant le dernier trimestre et la période néonatale en cas de traitement barbiturique. Une surveillance obstétricale et échographique est plus rapprochée pendant les premier et deuxième trimestres afin de détecter une éventuelle malformation (notamment de la crête neurale et cardiaque).
- Il est clair que le fait d'être épileptique et de prendre un traitement antiépileptique ne doit pas constituer la seule et unique raison d'une interruption de grossesse.

VI. États de mal épileptiques

A. Définition

Les états de mal épileptiques sont définis comme des ***états épileptiques fixes et durables*** et caractérisés par la répétition rapprochée de crises 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 électriques.

En pratique, deux crises en 30 minutes ou une crise prolongée (30 minutes) pour les états de mal non convulsifs et deux crises généralisées tonico-cloniques successives sans retour à la conscience entre les deux ou une crise tonico-clonique de durée supérieure à 5 minutes pour les états de mal généralisés tonico-cloniques (urgence vitale)

Deux situations cliniques très différentes peuvent être considérées :

- ✓ l'état de mal épileptique convulsif
- ✓ l'état de mal épileptique non convulsif (le terme « convulsivant » est parfois utilisé aussi).

1. État de mal épileptique convulsif

- La répétition subintrante de crises convulsives induit :
 - dans la demi-heure, des troubles neurovégétatifs, une acidose, un œdème cérébral qui auto-entretiennent et aggravent la situation clinique ;
 - dans l'heure, des lésions neuronales anoxo-ischémiques rapidement irréversibles, à l'origine de séquelles neurologiques.
- L'évolution spontanée est le décès par collapsus cardiorespiratoire dans un contexte de défaillance multiviscérale.
- La mortalité de l'état de mal épileptique convulsif traité est de 10 à 20 % des cas.

2. État de mal épileptique non convulsif

- Le symptôme principal est une confusion mentale d'intensité variable (du simple ralentissement idéomoteur à la stupeur) pouvant persister des heures et des jours :
 - état de mal épileptique-absences : association à des myoclonies périoculaires ou buccales (50 % des cas) ; il survient à tout âge, plus souvent chez les sujets âgés ;
 - états de mal épileptiques partiels complexes : la confusion mentale est le symptôme isolé, rarement associé à des mâchonnements, des automatismes ;
- EEG : activité paroxystique continue d'apparence généralisée ou focale.

B. Facteurs favorisants

- Chez un patient épileptique : non-observance thérapeutique (intérêt des dosages sanguins des antiépileptiques en urgence).
- Quel que soit le patient :
 - toute agression cérébrale aiguë directe : vasculaire, tumorale, infectieuse, traumatique ;
 - agression cérébrale indirecte : désordres hydroélectrolytiques et causes toxiques essentiellement (alcool, antidépresseurs tricycliques...).
- L'injection IV d'une benzodiazépine normalise l'EEG et fait disparaître dans les secondes qui suivent la confusion.
- Dans 20 % des cas, aucune cause n'est retrouvée.

C. Traitement

- Les états de mal épileptiques sont des **urgences médicales**.

Traitement de l'état de mal convulsif

Mesures générales

- Assurer la perméabilité des voies aériennes (canule de Mayo) et l'oxygénation (10 L/min).
- Juger en urgence de l'opportunité d'une assistance respiratoire.
- Rechercher et traiter une hypoglycémie.
- Mettre en place deux abords veineux, l'un étant réservé à l'administration des médicaments antiépileptiques (sérum salé isotonique + 50 cm³ de sérum glucosé 30 %).
- Mettre en place une surveillance hémodynamique continue.

Interrompre l'activité épileptique

Injecter immédiatement (t_0) :

- 1 ampoule à 10 mg de diazépam en 3 minutes ;
- 1 ampoule à 1 mg de clonazépam en 3 minutes ;
- si échec : répéter immédiatement une seule fois.

Mettre en place immédiatement après :

- fosphénytoïne ou phénytoïne ;
- 20 mg/kg d'équivalent-phénytoïne (E-PHT) ;
- sans dépasser 150 mg par minute pour la fosphénytoïne ;
- sans dépasser 50 mg par minute pour la phénytoïne.

Si les crises persistent après 20 minutes :

- phénobarbital 20 mg/kg ;
- sans dépasser 100 mg par minute.

Si les crises persistent après 40 minutes :

- thiopental (Nesdonal®), 5 mg/kg en bolus puis 5 mg/kg par heure.