

LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Quand survient la crise d'épilepsie ...

B. SADZOT (1), G. MOONEN (2)

RÉSUMÉ : Avec la survenue d'une crise d'épilepsie apparemment inaugurale chez une jeune patiente, nous proposons une réflexion diagnostique et thérapeutique concernant un problème clinique fréquent. La multiplication des médicaments anti-épileptiques disponibles sur le marché rend le choix du traitement malaisé. Il faut prendre en considération le type d'épilepsie, les propriétés pharmacologiques des produits, et les contraintes propres au patient. Outre la prescription, des conseils et recommandations doivent également être formulés.
Mots-clés : Antiepileptiques - Crises partielles complexes

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie neurologique fréquente, affectant 5 individus sur 1.000 environ. Cette affection invalidante se caractérise par la répétition de crises résultant d'une décharge excessive et synchrone d'une population plus ou moins étendue de neurones cérébraux. Sa présentation est très variable, mais c'est souvent à l'occasion d'une crise généralisée inaugurale que le diagnostic est posé. Celui-ci repose soit sur l'observation directe de l'évènement, soit sur l'interrogatoire fouillé d'un témoin direct, puis est éventuellement confirmé par électroencéphalographie. Se pose alors le problème du traitement. Les options se sont multipliées au cours des dernières années. Le choix du traitement antiépileptique initial doit être individualisé, ce qui suppose la connaissance des propriétés et particularités des différents antiépileptiques. L'histoire clinique rapportée ci-dessous est un exemple vécu récemment de la démarche diagnostique et thérapeutique menée chez une jeune patiente admise au service des urgences après une perte de connaissance apparemment inaugurale.

VIGNETTE CLINIQUE

Cette jeune femme de 22 ans est admise aux urgences pour une perte de connaissance. Employée de bureau, elle a été retrouvée étendue sur le sol par une collègue qui l'avait quittée 3 minutes auparavant. Les secours sont appelés. Dans l'ambulance, elle est éveillée, mais confuse. Le souvenir ne lui revient qu'après son admission au service des urgences où on

WHEN A SEIZURE OCCURS...

SUMMARY : With an apparently first epileptic seizure in a young female patient, we propose a diagnostic and therapeutic discussion on a common clinical problem. Due to the large number of available antiepileptic drugs, choosing the best treatment is not an easy task. One must take into consideration the type of epilepsy, the pharmacological properties of the antiepileptic drug, and the clinical profile of the patient. Besides drug prescription, specific recommendations must also be made.
Keywords : Antiepileptics - Partial Complex seizure

n'objective aucun déficit neurologique, mais où ordon constata une morsure du bord latéral de la langue. En complétant l'anamnèse, on apprend qu'elle a présenté à quelques reprises depuis 1,5 an environ des malaises brefs et stéréotypés, avec sensation de striction épigastrique, impression de déjà vécu, et probablement une brève rupture de contact. Ces malaises ne l'ont guère inquiétée et n'ont donc pas été explorés.

La patiente n'a pas d'antécédent particulier. Elle fume et son traitement ne comporte qu'une contraception par Cerazette®.

LES QUESTIONS

1. Quelle est la nature de la perte de connaissance présentée par cette patiente ? Quels sont les diagnostics à envisager ?
2. Votre diagnostic posé, la patiente doit-elle être traitée ? Si oui, quelle sera votre première prescription, tenant compte de la situation de la patiente ?
3. Que faire en cas d'échec ou d'intolérance au traitement ?
4. Quelles sont les recommandations qu'il faut formuler indépendamment de l'ordonnance ?

LES RÉPONSES

RÉFLEXION DIAGNOSTIQUE

a) Cette crise est-elle bien de nature épileptique ?

Cette jeune patiente a présenté une perte de connaissance subite et différents diagnostics doivent être discutés (Tableau I). On peut cependant penser qu'il s'agit vraisemblablement d'une crise d'épilepsie généralisée inaugurale. Elle survient en effet «en ciel serein», sans facteur

(1) Professeur de Clinique, (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Neurologie, CHU de Liège.

TABLEAU I. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES «MALAISES» SUSCEPTIBLES D'ÊTRE CONFONDUS AVEC DES CRISES D'ÉPILEPSIE.

Crises psychogènes	- crise de tétanie - attaque de panique - «pseudo-crisés» ou crises psychiques
Crises neurogènes	- aura migraineuse - accident ischémique transitoire - ictus amnésique
Crises hémodynamiques	- syncope
Crises métaboliques	- hypoglycémie

déclenchant ou provoquant, sans prodrome, et elle a été suivie d'une amnésie lacunaire relativement prolongée, puisqu'aucun souvenir ne lui revient avant son admission aux urgences. Ceci ne s'observe guère après une simple syncope, qui est habituellement brève, et avec une reprise rapide de la conscience.

Il faut rappeler ici que la perte d'urine ne permet pas de distinguer une syncope d'une crise d'épilepsie tandis que la morsure du bord latéral de la langue oriente bien vers une crise convulsive généralisée avec phase tonique.

Après une crise inaugurale, il est justifié d'orienter le patient vers un service d'urgence, notamment pour lui faire bénéficier d'une imagerie cérébrale, parce qu'il est nécessaire de rechercher une lésion qui pourrait nécessiter une prise en charge spécifique, rapide, voire urgente (hémorragie, tumeurs, abcès, ...).

L'électroencéphalogramme (EEG) est le seul examen qui permet de confirmer la nature comitiale d'une perte de connaissance ou d'un malaise. Il est relativement moins urgent à obtenir, et il faut savoir que l'EEG intercritique peut parfaitement ne pas montrer d'activité paroxystique, voire être normal.

b) S'agit-il d'une crise inaugurale ? Quel est le risque de récurrence ?

Il est alors très important de se poser la question de savoir si la crise qui amène la patiente aux urgences est réellement inaugurale. Une première crise isolée n'implique pas nécessairement la prescription d'un traitement antiépileptique, qui devra être pris pendant plusieurs années. S'il s'agit d'une première crise généralisée d'emblée, avec scanner cérébral, examen neurologique et électroencéphalogramme normal, le risque de récurrence à trois ans est d'environ 25 %, voire inférieur s'il y avait un facteur provoquant comme une privation de sommeil

ou un sevrage. Par contre, ce risque atteint 60 % s'il s'agit d'une crise partielle, s'il y a des anomalies à l'examen neurologique, ou si l'électroencéphalogramme montre des activités paroxystiques. Après une deuxième crise, le risque d'en présenter une troisième est supérieur à 80 % et l'indication d'un traitement antiépileptique est alors formelle. Après une crise inaugurale et en cas de probabilité de récurrence faible, l'indication d'un traitement antiépileptique doit se discuter avec le patient, qui doit être informé des risques qu'il court en ne prenant pas de traitement antiépileptique, et qui participe ainsi à la décision.

c) De quel type d'épilepsie s'agit-il ?

Dans l'histoire qui nous occupe, l'interrogatoire détaillé de la patiente permet d'apprendre qu'elle présente depuis plusieurs mois des malaises brefs et stéréotypés très suspects de correspondre à des crises partielles complexes. On peut dès lors penser que la crise qu'a présentée la patiente était une crise partielle secondairement généralisée et que si cette crise qui l'amène aux urgences est bien une première crise généralisée tonico-clonique, il ne s'agit pas de la première crise d'épilepsie que présente la patiente qui devra donc être traitée. Elle devra également subir une RMN cérébrale, examen beaucoup plus sensible que le scanner, pour mettre en évidence une lésion, évolutive ou non, susceptible d'être à l'origine de ses crises d'épilepsie, par exemple une tumeur de bas grade, un cavernome, une anomalie de migration neuronale... L'examen réalisé chez cette patiente, à distance de son admission aux urgences, révèle une lésion temporale interne gauche suspecte de correspondre à un DNET ou Dysembryoplastic NeuroEpithelial

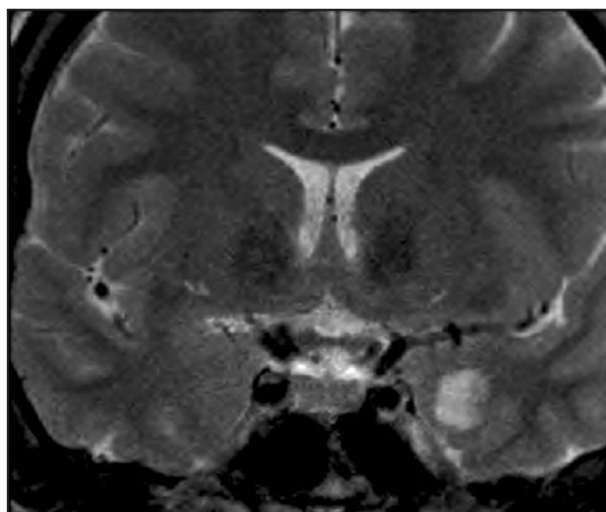


Figure 1. RMN cérébrale obtenue chez la jeune patiente de cette vignette. Coupe coronale en séquence FLAIR. Présence d'une lésion nodulaire au niveau de l'uncus temporal G qui ne se rehausse pas après injection de gadolinium.

TABLEAU II. MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ BELGE, EN 2008, AVEC CERTAINES DE LEURS CARACTÉRISTIQUES, DONT LES CONDITIONS DE REMBOURSEMENT INAMI POUR LES ÉPILEPSIES PARTIELLES

«Anciens» AE					«Nouveaux» AE				
Nom	Nom®	Induc. hépat.	Rembour. INAMI	Effet sur poids	Nom	Nom®	Induc. hépat.	Rembour. INAMI	Effet sur poids
Phénytoïne	Diphantoïne	▲▲		↔	Lamotrigine	Lamictal	-	Af	↔
Carbamazépine	Tegretol	▲▲	Af	↑	Lévétiracetam	Keppra	-	Af	↔
Phénobarbital	Gardenal	▲▲		↔	Oxcarbazépine	Trileptal	▲▲	Af	↑
Acide valproïque	Depakine	-	A	↑	Topiramate	Topamax	▲	Af	↓
Ethosuximide	Zarontin	-	A		Felbamate	Taloxa	-	●	↓
					Gabapentin	Neurontin	-	●	↑
					Pregabalin	Lyrica	-	●	↑
					Tiagabine	Gabitril	-	●	↔
					Vigabatrin	Sabril	-	●	↑

Les benzodiazépines, qui ne conservent pas d'effet antiépileptique satisfaisant lors d'une utilisation prolongée, ne sont pas mentionnées ici.

● Af, et ne peuvent pas être prescrits en première intention dans les épilepsies partielles.
▲▲ induction du cytochrome P450 hépatique.
▲ induction modérée du cytochrome P450 hépatique, fonction de la dose.

Tumor, malformation congénitale non évolutive, mais très épileptogène (Fig. 1).

LA PRESCRIPTION THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de première intention est toujours médicamenteux, et est une monothérapie. Nous disposons à l'heure actuelle sur le marché belge de 16 molécules enregistrées pour le traitement de l'épilepsie (Tableau II). Il n'est donc pas toujours aisé de sélectionner le traitement qui sera le plus approprié.

Jusqu'il y a peu, le traitement de première intention était soit la carbamazépine (Tegretol®) pour l'épilepsie partielle ou les crises généralisées tonico-cloniques, soit l'acide valproïque (Depakine®) pour l'épilepsie généralisée, quoique, en fait, cet antiépileptique soit à large spectre et puisse convenir aussi bien pour les épilepsies généralisées que pour les épilepsies partielles.

Ces médicaments, qui sont toujours largement prescrits, ne sont pas dépourvus d'inconvénients. La carbamazépine peut provoquer leucopénie, hyponatrémie, et réaction immuno-allergique. Sa posologie doit être instaurée de manière progressive. En outre, ce médicament est un inducteur enzymatique, accélérant dès lors la métabolisation d'autres médicaments comme la pilule contraceptive, dont il diminue ainsi l'efficacité. Il favorise aussi une augmentation du taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), résultant en une diminution du taux de progestérone et d'oestrogène libres ou biologiquement actifs. Il faut donc recourir à des pilules plus fortement

dosées, contenant 50 µg d'éthinylestradiol, pour garantir une contraception efficace.

L'acide valproïque est généralement bien toléré à court terme (quoiqu'il faille rechercher une éventuelle toxicité hépatique ou le développement d'une encéphalopathie par hyperammoniémie). Il est disponible sous diverses formes (I.V., sirop, comprimé, solutés). Il peut être prescrit d'emblée la dose efficace. À moyen terme, ce médicament peut provoquer une thrombopénie, des tremblements, de la sédation, une perte de cheveux, un syndrome des ovaires polykystiques et surtout, une prise de poids qui peut être importante. Ce sont des paramètres qu'il faut surveiller et qui amènent régulièrement à changer de traitement particulièrement chez les femmes jeunes. En outre, il est établi que ce médicament a des effets tératogènes et il est déconseillé lorsqu'une grossesse est envisagée.

La phénytoïne ne doit plus être utilisée en première, ni même en deuxième intention en raison de nombreux effets secondaires, et d'une cinétique de métabolisation saturable, sigmoïdienne, si bien que de petits changements de posologie peuvent amener de grandes modifications de taux sanguins. Le suivi de ce traitement n'est pas toujours aisé.

Nous sommes ici en présence d'une femme jeune et en âge de procréer. Il faut donc envisager des alternatives.

Depuis le début des années 90, d'autres antiépileptiques ont été développés que l'on regroupe toujours sous le vocable de «nouveaux» AE, même si certains ne sont plus vraiment très

TABLEAU III. PROPRIÉTÉS PRINCIPALES DES 3 ANTIÉPILEPTIQUES À RECOMMANDER POUR LA PATIENTE DE CETTE VIGNETTE CLINIQUE.

	Lamictal®	Keppra®	Topamax®
Présentations	Comp. 25, 50, 100 mg Comp. dispersibles 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg	Comp. 250, 500, 750, 1000 mg Soluté buvable 100 mg/ml Amp. IV 100 mg/ml	Comp. 25, 50, 100 mg Gel à granules 15, 25, 50 mg
Posologie habituelle	2 x 100 mg par jour A établir de manière progressive (+ 25 mg/sem)	2 x 1gr/j Posologie rapidement progressive	2 x 100 mg/j A établir de manière progressive (+ 25 mg/sem)
Réactions idiosyncrasiques	Réaction immunoallergique (!Réaction croisée avec PB, PTH, CBZ)		
Effets secondaires habituels	Vertiges, insomnie, céphalées, amélioration de l'humeur	Sédation, fatigue	Perte de poids Glaucome Ralentissement psycho-verbal Calculs rénaux Acidose métabolique Paresthésies distales
Contraception	Clairance accélérée par les CO		Effet inducteur sur le métabolisme des CO si dose > 200 mg
Grossesse	Prise acceptable Clairance accélérée pendant les 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres	Pas de données suffisantes sur tératogénicité	Probablement tératogène

PB : Phénobarbital; PTH : phénytoïne; CBZ : carbamazépine; CO : contraceptif oral

récents (Tableau II). Tous ont prouvé leur efficacité dans le traitement de l'épilepsie partielle, en *add-on*, c'est-à-dire lorsqu'ils sont prescrits en même temps qu'un antiépileptique de première génération. Certains d'entre eux ont également montré leur efficacité en monothérapie et sont maintenant remboursés en Af par l'INAMI lorsqu'ils sont prescrits en monothérapie de première intention, pour des crises partielles.

Aucun de ces nouveaux antiépileptiques ne s'est montré significativement plus efficace que les autres dans les études cliniques, même si certaines tendances sont observées. Il n'y a pas non plus d'évidence qu'ils sont plus efficaces que les anciens antiépileptiques, mais ils sont généralement mieux tolérés.

Compte tenu de ce qui précède («profil» du patient, type d'épilepsie, mais aussi conditions de remboursement), le choix devra se porter sur la lamotrigine, le lévétiracétam, le topiramate, ou l'oxcarbazépine. Ce dernier antiépileptique a des propriétés proches de celles de la carbamazépine et il ne constitue sans doute pas un pre-

mier choix chez notre patiente. Les propriétés principales des 3 antiépileptiques sont résumées dans le tableau III.

En cas d'intolérance à cette première monothérapie, ou si le traitement donné à doses correctes est inefficace, c'est-à-dire n'empêche pas la survenue de nouvelles crises, il faut changer de monothérapie, éventuellement deux fois, puis passer à une bithérapie. Si la bithérapie ne contrôle pas l'épilepsie, la probabilité que l'association de trois antiépileptiques permette de contrôler les crises est inférieure à 1 % et l'épilepsie est dite réfractaire. Il faut alors envisager un traitement chirurgical de résection de la lésion et du tissu environnant. Il existe souvent une relation topographique étroite entre la lésion et la zone épileptogène. Quand l'indication chirurgicale est posée avec rigueur, notamment après étude videoEEG prolongée, la résection de la lésion permet souvent de guérir le patient de son épilepsie.

RECOMMANDATIONS HORS PRESCRIPTION

Un diagnostic d'épilepsie peut avoir un impact fort important sur l'humeur du patient, ses relations sociales, son employabilité, sa qualité de vie, et sa capacité à la conduite automobile. Le diagnostic doit être établi avec un bon degré de certitude, et doit être expliqué et discuté avec le patient. Ceci est très important pour son attitude ultérieure vis-à-vis de la maladie, et son observance du traitement. Il n'est pas aisé de prendre régulièrement et au long cours un traitement qui est avant tout préventif.

La grossesse doit être programmée. Pour limiter le risque tératogène, il faut si possible se limiter à une monothérapie, à un dosage faible mais efficace. Il faut aussi prescrire dès avant la conception et pendant la période de morphogénèse, soit pendant les 16 premières semaines, un supplément de 4 mg d'acide folique. La prise d'un médicament AE ne doit pas empêcher la lactation.

L'annexe VI de l'arrêté royal de 1998 relatif à l'aptitude à la conduite automobile précise que le candidat atteint d'épilepsie ne peut plus conduire. Toutefois après une crise inaugurale et six mois sans crise, ou en cas d'épilepsie avérée (comme dans le cas qui nous occupe), un an sans crise, et une évaluation satisfaisante, le patient peut reprendre le volant (permis B).

Il faut insister auprès de la patiente sur la nécessité d'une observance du traitement aussi optimale que possible, éviter les consommations régulières et/ou importantes d'alcool, et éviter les privations de sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

1. Faught E.— Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology*, 2007, **69**, S3-S9.
2. French JA, Pedley TA.— Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 166-176.
3. Kwan P, Brodie MJ.— Early identification of refractory epilepsy. *NEJM*, 2000, **342**, 314-319.
4. Montouris G.— Importance of monotherapy in women across the reproductive cycle. *Neurology*, 2007, **69**, S10-S16.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Moonen, Service de Neurologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.