

LE (s) TRAITEMENT (s)



Véronique Stal
Service de Neurophysiologie
clinique
CHU de Poitiers

GENERALITES

QUAND ?

Quand traiter ?

Quand faut y

aller faut y'aller



Est-ce une **crise d'épilepsie?**

Eliminer une **crise symptomatique aiguë ?**



Est-ce une **épilepsie maladie?**

Nouvelle définition opérationnelle ILAE 2014 :

L'épilepsie est une maladie neurologique définie par une de ces conditions:

- 1. ≥ 2 crises non provoquées séparées de plus de 24h**
- 2. 1 crise non provoquée et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées**
- 3. diagnostic d'un syndrome épileptique bien défini**

Un traitement de fond se justifie :

Après 2 crises non provoquées séparées de plus de 24h

Après une première crise si il existe une prédisposition durable à la survenue de crise

- il existe un **déficit neurologique et/ou neuropsychologique**,
- l'EEG montre **une activité épileptique** non équivoque, susceptible d'expliquer le malaise présenté par le patient
- il existe une **anomalie structurale** à l'imagerie compatible avec le type de crise.

Même en l'absence de ces critères, un traitement est recommandé après une première crise (*avis d'expert*) :

- si le patient ou ses proches jugent **inacceptable le risque de récurrence**,
- si le spécialiste estime que le **statut médical, social ou professionnel** du patient le justifie,
- s'il s'avère **qu'il ne s'agit en fait pas d'une 1ère crise**.

It's Current

Epilepsy Resources and Updates

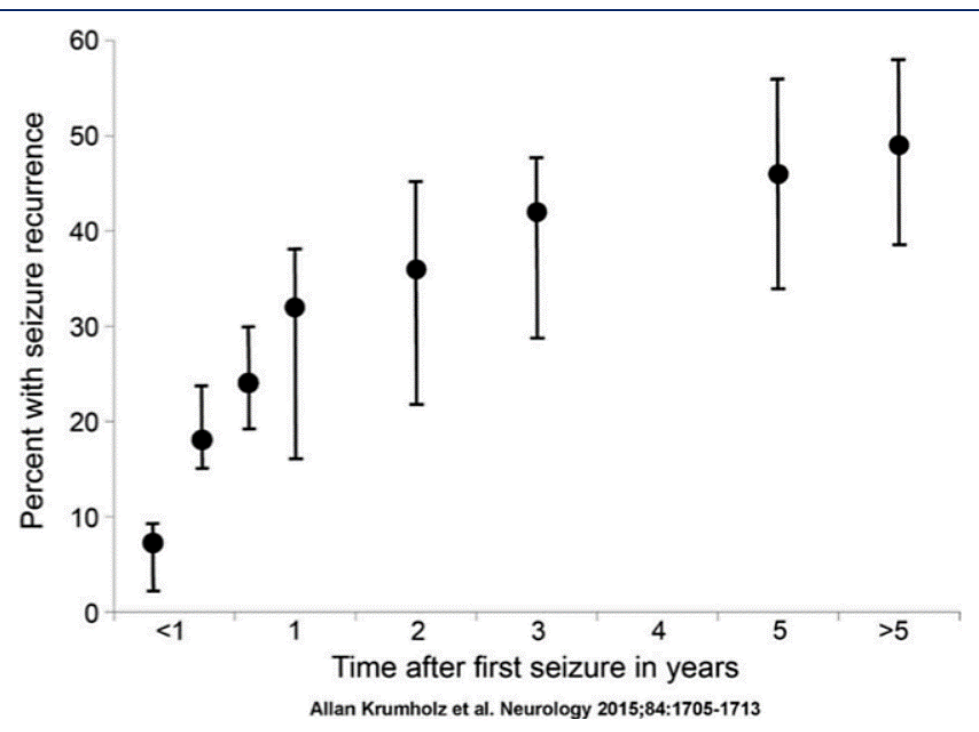


Evidence-Based Guideline: Management of an Unprovoked First Seizure in Adults

Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society

A. Krumholz, MD^{1,2}; S. Wiebe, MD³; G. S. Gronseth, MD⁴; D. S. Gloss, MD⁵; A. M. Sanchez, MD¹; A. A. Kabir, MD¹; A. T. Liferidge, MD⁶; J. P. Martello, MD¹; A. M. Kanner, MD⁷; S. Shinnar, MD, PhD⁸; J. L. Hopp, MD¹; J. A. French, MD⁹

Risque de récurrence maximal dans les 2 ans



- **Etude FIRST (First Seizure Trial Group)**
patients randomisés en 2 groupes :
A = traitement immédiat // B= traitement différé après récurrence
Risque recurrence crise dans les 2 ans :
24% groupe A VS **42%** groupe B
- **MESS (Multicenter Study of Early Epilepsy and Single Seizures)**.
32% groupe A VS **39%** groupe B
- La mise en place immédiate ou différée d'un TT AE n'influence pas le pronostic à **5 ans**

(Hauser *et al.*, 1998; Marson *et al.*, 2005; Leone *et al.* Neurology 2006; Brodie *et al.*, 2012).

POURQUOI ?

Pourquoi traiter ?

- **Objectif principal du traitement: Arrêt ou au moins diminution de la fréquence des crises**
 - Pas de diminuer les anomalies EEG sauf cas particuliers
 - Pas de traitement « préventif » ex chez traumatisme crânien, AVC, tumeur cérébrale n'ayant pas fait de crise
 - Pas d'impact chez homme dans l'épileptogénèse
- **Améliorer/ ne pas altérer la qualité de vie**
- **Limiter les conséquences psychosociales**
- **Diminuer la morbidité et la mortalité liée à l'épilepsie**



Risks of AED therapy	Risks of seizures
Systemic toxicity	Physical injury
Idiosyncratic	Loss of consciousness
Dose related	Falls
Chronic toxicity	Status epilepticus
	<i>Children and adolescents</i>
	Sports injuries
	Bathing/swimming: drowning
	<i>Adolescents and adults</i>
Teratogenicity	Driving accidents
	Bathing/shower: scalding
	Cooking injuries, burns
Higher cortical functions	
Cognitive impairment	Impairment in postictal state
	<i>Children</i>
Adverse effects on behavior	
Psychosocial	
Need for daily medication	Fear of subsequent seizures
Labeling as chronic illness	Loss of privacy
	Stigma of seizures
	<i>Children and adolescents</i>
	Restrictions on school/social activities
	<i>Adolescents and adults</i>
	Restrictions on driving
	Difficulties providing childcare
Economic/temporal	
Cost of medications	Time lost because of seizure and recovery
Cost/time of laboratory tests	
Cost/time of physician visits	
	<i>Adolescents and adults</i>
	Discrimination in employment



Comment traiter ?



Médicaments Antiépileptiques

Règles hygiéno-diététiques

Chirurgie de
L'épilepsie
Stimulation Vagale, Paliative

Autres (corticothérapie, régime
cétogène, biofeedback...)

- Médicaments AE
- Hygiène de vie/ Education thérapeutique
- Stratégies non-médicamenteuses
 - Chirurgie de l'épilepsie
 - Stimulations cérébrales (du nerf vague, des noyaux gris)
 - Régime cétogène
- **Prise en charge psycho sociale**

Hygiène de vie et éducation thérapeutique

■ **Conseils pratiques aux patients et entourage**

- Dédramatiser, rassurer
- Lutter contre les idées fausses
- Informer

■ **Régularité et observance, essayer d'avoir une bonne hygiène de vie**

■ **informations sur certaines restrictions du fait de l'épilepsie :**

- Eviter les sports dangereux : plongée, escalade, sports auto ou aéronautiques, nautiques solitaires
- éviter bains
- Permis de conduire (arrêté du 29/12/2015)
- Scolarité, travail : professions « à risque » (chauffeur routier, travail dans le bâtiment...)

Eviter facteurs favorisants :

- **Manque de sommeil** (épilepsies généralisées++))
- **Stress** (1° cause rapportée de déclenchement)
- **Alcool** (excès, variable individuellement)
- **Fièvre**, infections intercurrentes systémiques ou neurologiques
- **Mauvaise observance** (éducation++), modification MAE
- **Médicaments proconvulsivants** (vasoconstricteurs nasaux..)
- **Sevrage benzodiazépines**
- **Menstruation (prévention)**
- **Photosensibilité (5%)**
- **Plantes** : Huiles essentielles, thym, sauge, anis étoilé, Ginkgo biloba..
- **Deshydratation**
- **Hyperventilation, exercice intensif**



Traitement médicamenteux

Quel traitement ?

Quel traitement médicamenteux ?

1ères et 2 ième générations

3 ième générations

- 1857 : Bromures
- 1912 : Phénobarbital (Gardéнал*, aparoxal*, Alepsal*, ...) PB
- 1938 : Phénytoïne (dihydan*, dilantin*) PHT
- 1946 : Triméthadone
- 1952 : Primidone (Mysoline°) PRM
- 1960 : Ethoxuccinide (Zarontin°) ETX
- 1964 : Carbamazépine (Tégrétol°) CBZ
- 1967: Valproate de sodium (Dépakine°) VPA
- 1960 : Diazépam (valium°)
- 1970 : Clonazépam (Rivotril°)
- 1972 : Clobazam (Urbanyl°)

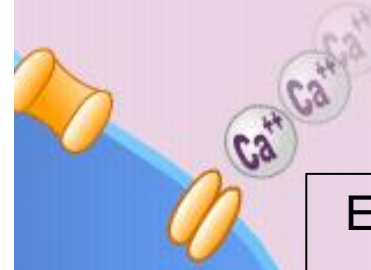
- 1985 : progabide (gabrène°)
- 1991 : Vigabatrin (Sabril°) VGB
- 1994 : felbamate (Taloxa °) SLG
- 1995 : gabapentine (Neurontin°) GBP
- 1996 : Lamotrigine (Lamictal°) LTG
- 1997 : Topiramate (Eptomax°) TPM
- 1997 : Tiagabine (Gabitril°)
- 2000 : Oxcarbamazépine (Trileptal°) OXC
- 2000 : Stiripentol (Diacomit°) ATU nominative
- 2002 : Zonisamide (Zonégran°) ZNS
- 2004 : Lévétiracétam (Keppra°) LEV
- 2006 Prégabalin (Lyrica°) PGB
- 2006 Sulthiame (Ospolot°) ATU nominative
- 2008 : Lacosamide (Vimpat°) Lac
- 2009 Rufinamide (inovélon°)
- 2012 : Rétigabine (Trobalt °) retiré marché
- 2012 : Eslicarbazépine (Zébinix°) Esl
- 2013 : Pérampanel (Fycompa°) Per
- 2018 : Brivaracétam (Brivact°)



Blocage du canal sodique



Blocage du canal calcique



GABA : PB, BZD, VGB, GBT, VPA?

- **Canal sodique** : CBZ, PHT, OXC, LTG, ESL, LCS,, ...
- **Canal Calcique** : GBP, PGB,
- **Canaux calciques T dépendt** : ETH, VPA
- **SV2-A** : LVT, BRV
- **Canal potassique** : RTG
- **Récepteur excitateur AMPA** : PER

Effet stabilisateur de membrane

Libération du glutamate



Libération ou synthèse Du GABA



Diminution de la neurotransmission du glutamate

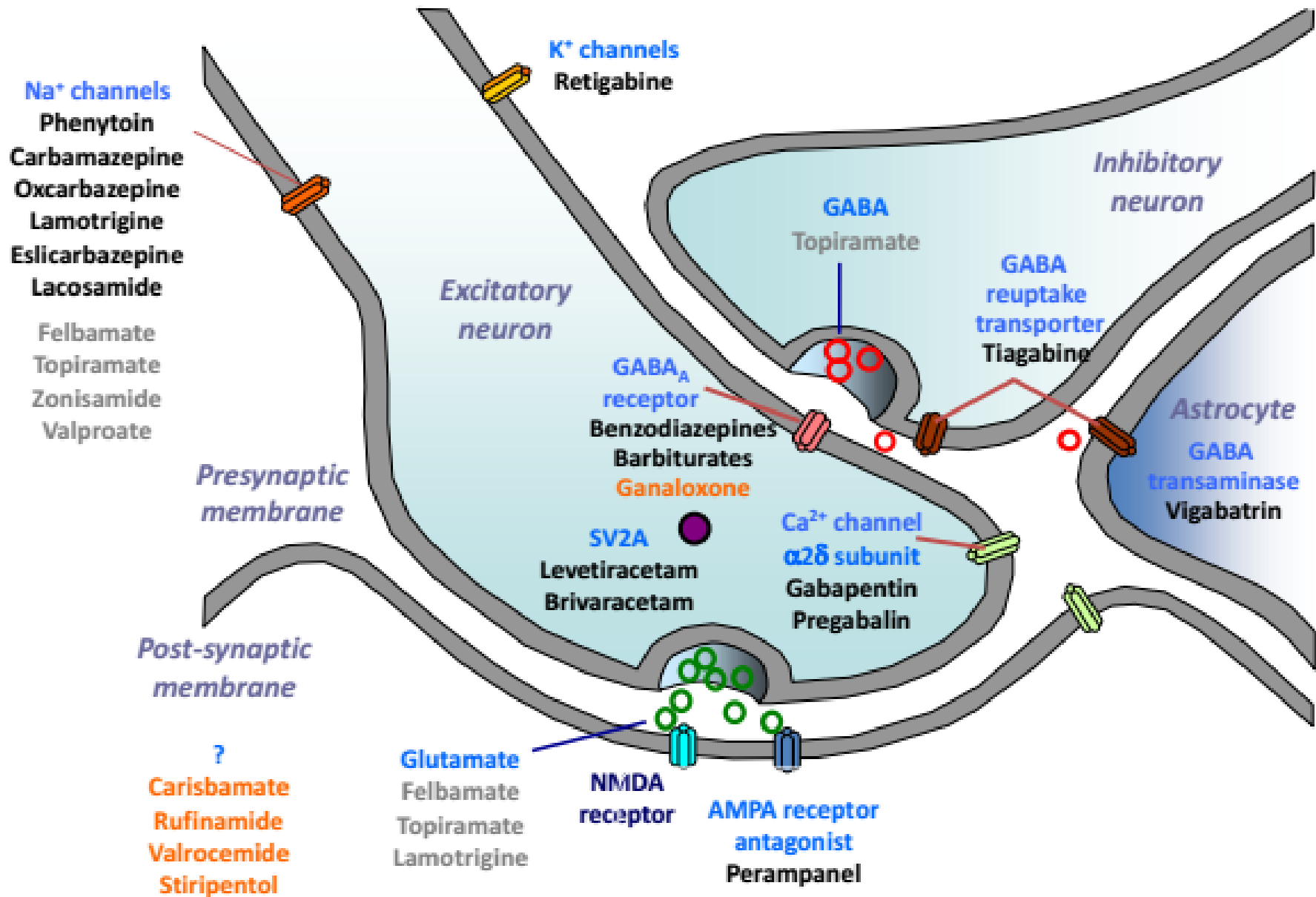


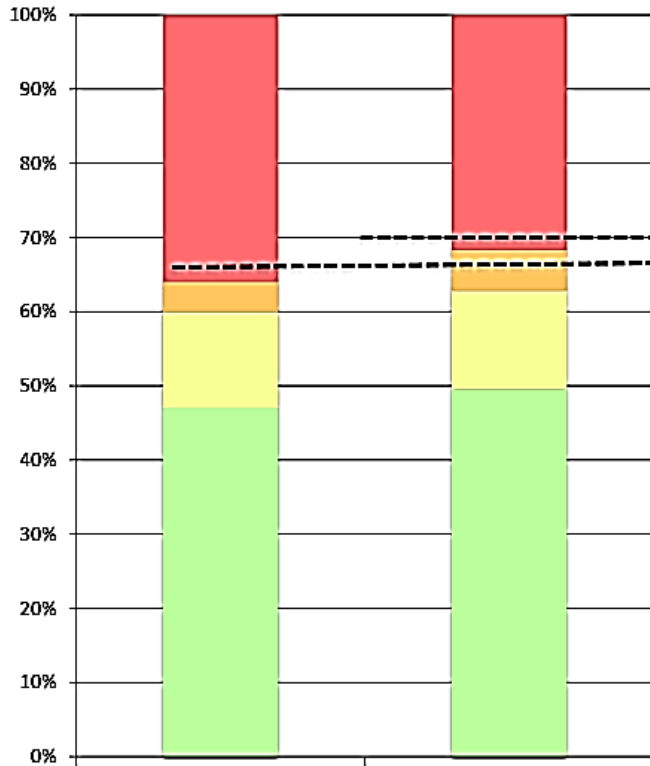
Blocage des récepteurs à glutamate

Augmentation de la neurotransmission du glutamate

Stimulation des récepteurs GABA





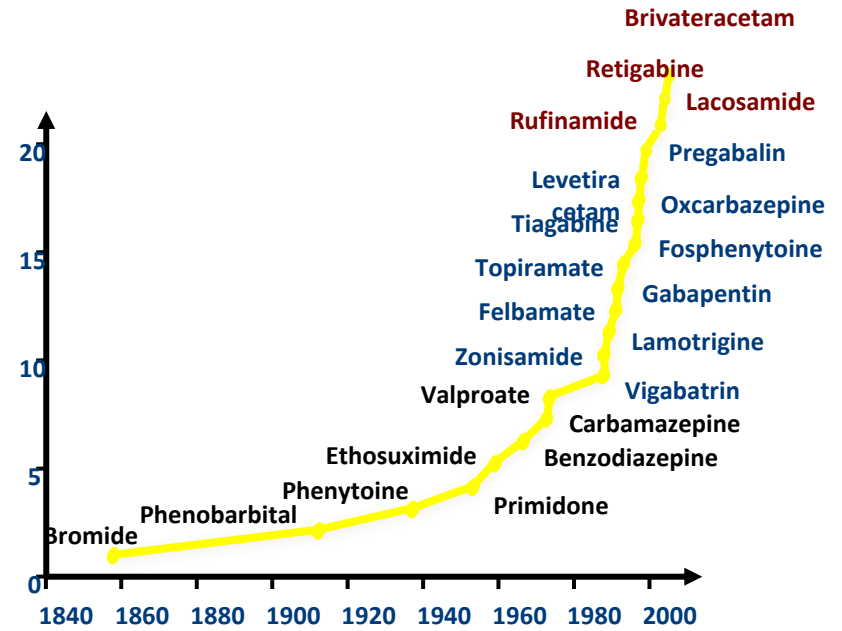


Kwan and Brodie 2000 Brodie et al., 2012

↙ 4.3 %
pharmacorésistants
en 12 ANS

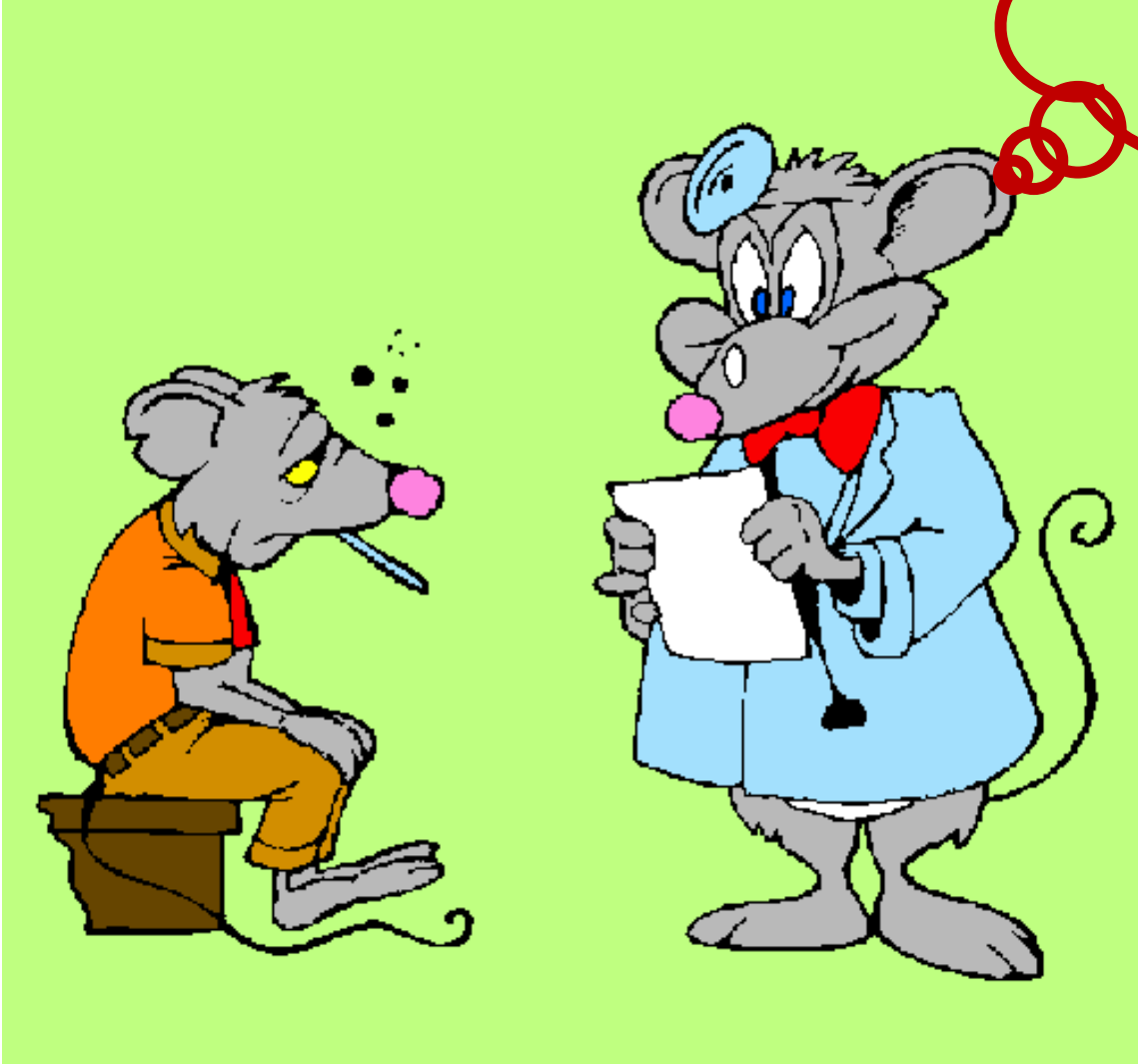
- Pharmacorésistant
- Sans crise après AE ultérieur
- Sans crise après 2ème AE
- Sans crise après 1er AE

2/3 patients libres de crises
après le 1^{er} ou 2nd AE

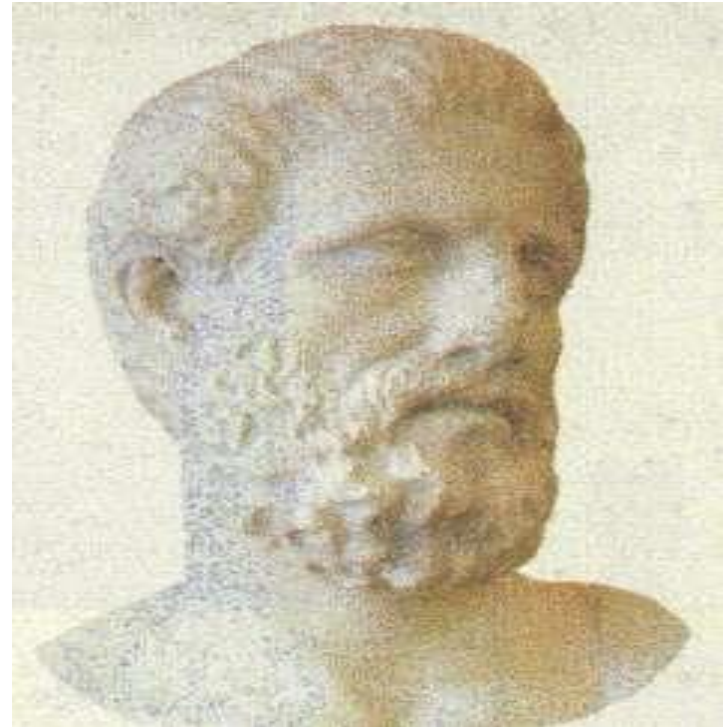


Quel traitement ??

Alors lequel ???



Primum non nocere.....



Avoir une attitude sage et réfléchie

DCI	Epilepsie généralisée		Epilepsie focale	
	Monothérapie	Add on	Monothérapie	Add on
Valproate de sodium	Adulte/enfant	Adulte/enfant	Adulte/enfant	Adulte/enfant
Lamotrigine	>12 ans	2 à 12 ans	> 12 ans	2 à 12 ans
Lévétiracétam		EMJ ET GTC > 12 ans	> 16 ans	> 1 mois
Topiramate	> 6ans	> 2 ans	> 6 ans	> 2 ans
Perampanel		> 12 ANS (CGTC)		> 12 ans
Zonisamide		Attente prix	>18 ans	> 6 ans

DCI	Epilepsie généralisée		Epilepsie focale	
	Monothérapie	Add on	Monothérapie	Add on
carbamazépine			Adulte/enfant	Adulte/enfant
oxcarbamazépine			> 6 ans	> 6 ans
eslicarbazépine			> 18 ans	> 6 ans
lacosamide			En attente prix	> 16 ans
gabapentine			> 12 ans	6 à 12 ans
prégabaline				Adultes
Vigabatrin	S de WEST			Enf et adulte après échec autres ttmts
Stiripentol		S de Dravet avec VPA et CLB		
Rufinamide		S L G > 4 ans		
Ospolot			EPR et POCS	
Brivaracétam				Adultes attente prix

SAGE.COM

S A G E . com



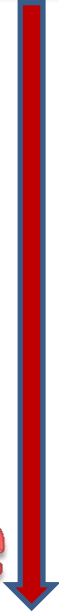
Syndrome



Age



Genre

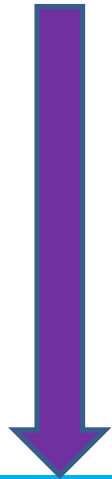


Etiologies



comorbidités

SA**GE**.COM



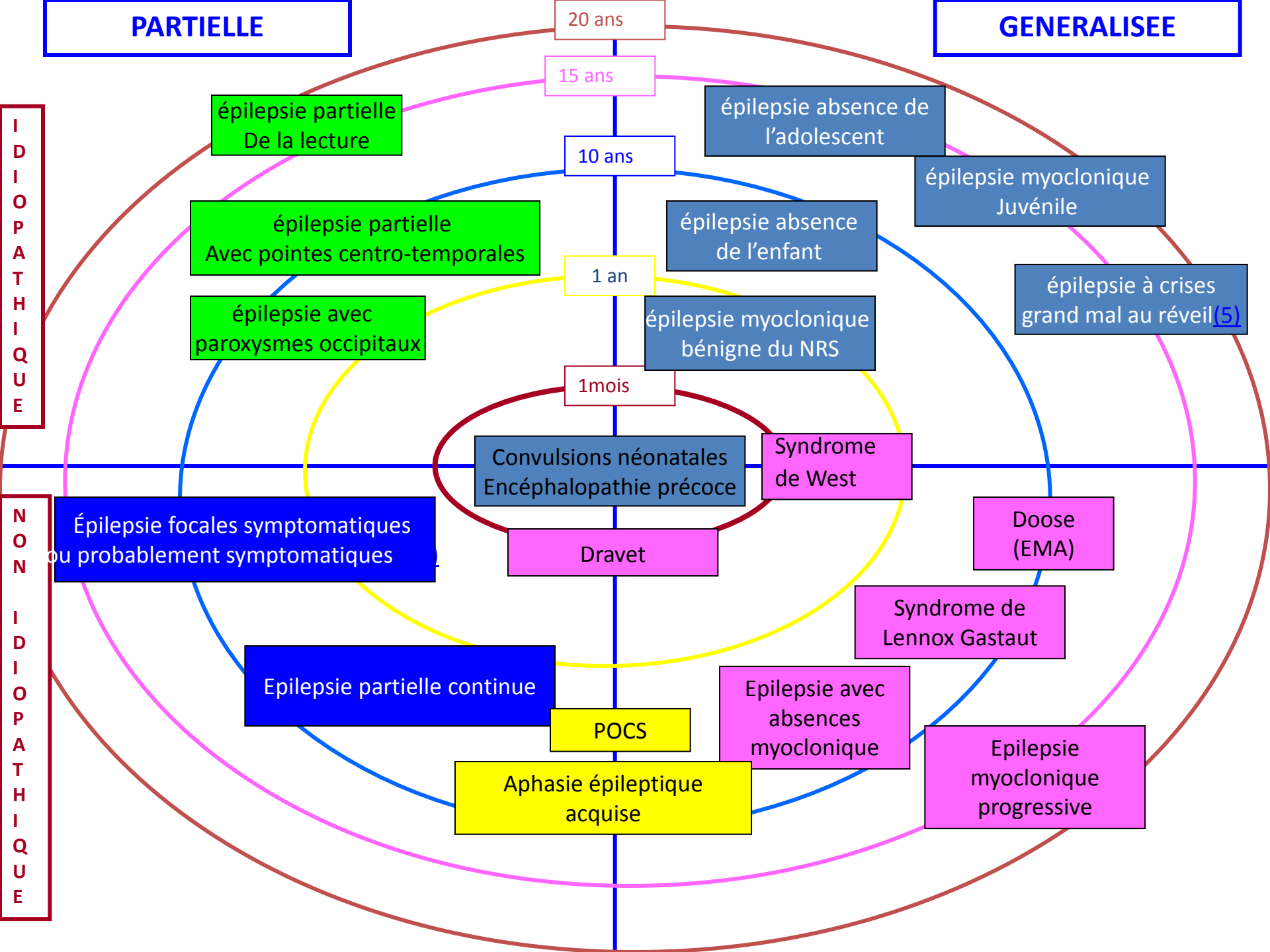
SYNDROME

Définir le syndrome épileptique

- ▶ Age de début
- ▶ Histoire familiale et personnelle
- ▶ Sémiologie électro-clinique
- ▶ Type de crises /pattern EEG
- ▶ Imagerie cérébrale
- ▶ Etiologies

Etablir un diagnostic syndromique le plus précis possible est nécessaire au traitement optimal

- Les épilepsies généralisées et partielles ne répondent pas de la même façon aux mêmes traitements



Définir le syndrome épileptique

- ▶ Age de début
- ▶ Histoire familiale et personnelle
- ▶ Sémiologie électro-clinique
- ▶ Type de crises /pattern EEG
- ▶ Imagerie cérébrale
- ▶ Etiologies

Table 2. Spectrum of efficacy of antiepileptic drugs.

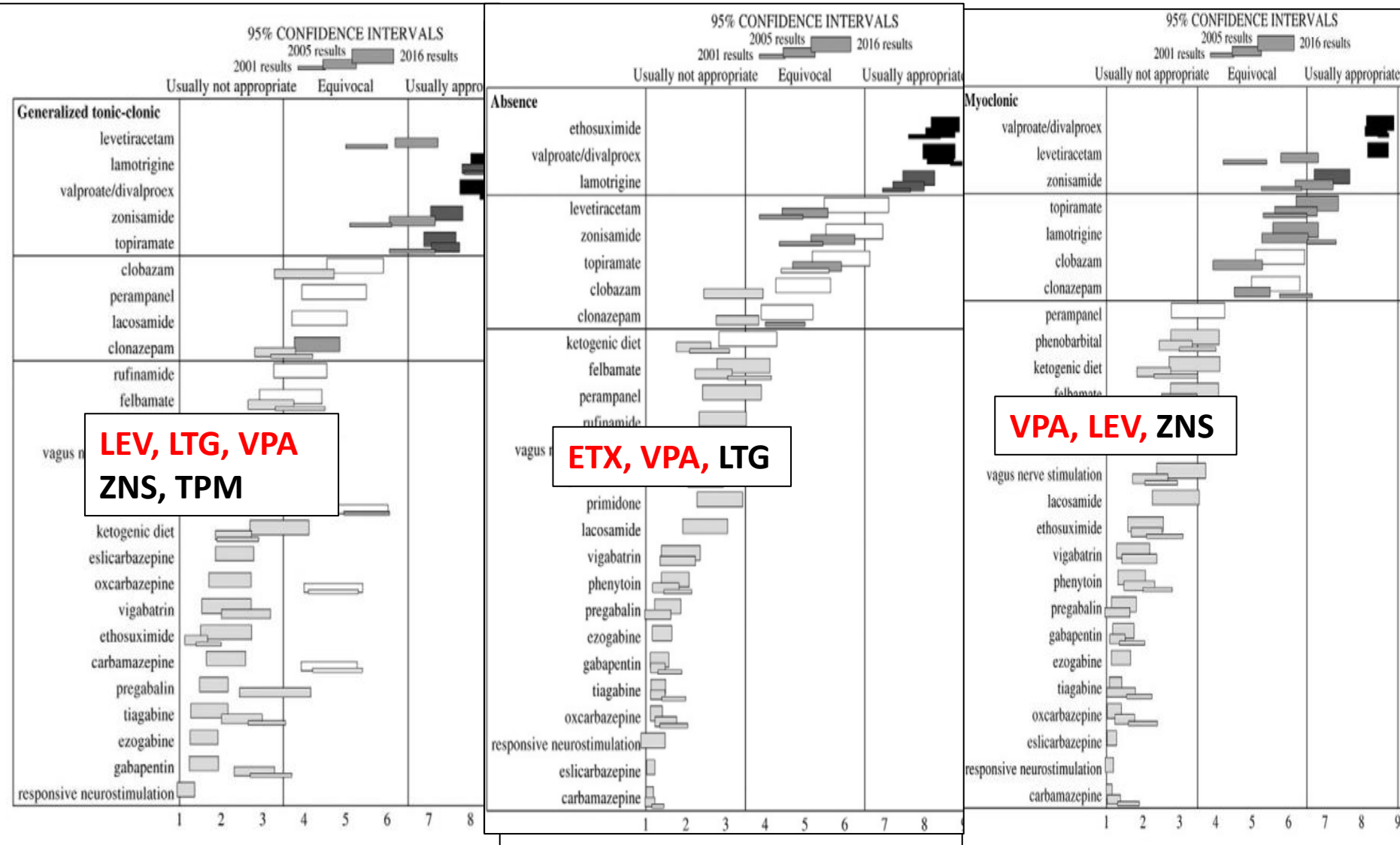
AEDs with narrow spectrum efficacy	AEDs with broad spectrum efficacy
Focal seizures with or without secondary generalized tonic-clonic seizures	Focal and generalized seizures
<ul style="list-style-type: none">• Carbamazepine• Phenytoin• Gabapentin• Lacosamide• Oxcarbazepine• Pregabalin• Tiagabine• Vigabatrin• Retigabine• Eslicarbazepine	<ul style="list-style-type: none">• Valproate• Benzodiazepines• Perampanel• Phenobarbital• Primidone• Lamotrigine• Levetiracetam• Topiramate• Zonisamide• Rufinamide• Felbamate

(Burakgazi et al, 2016)

EIG monothérapie première intention experts

Shih et. Karceski

Epilepsy & Behavior 69 (2017) 186–222



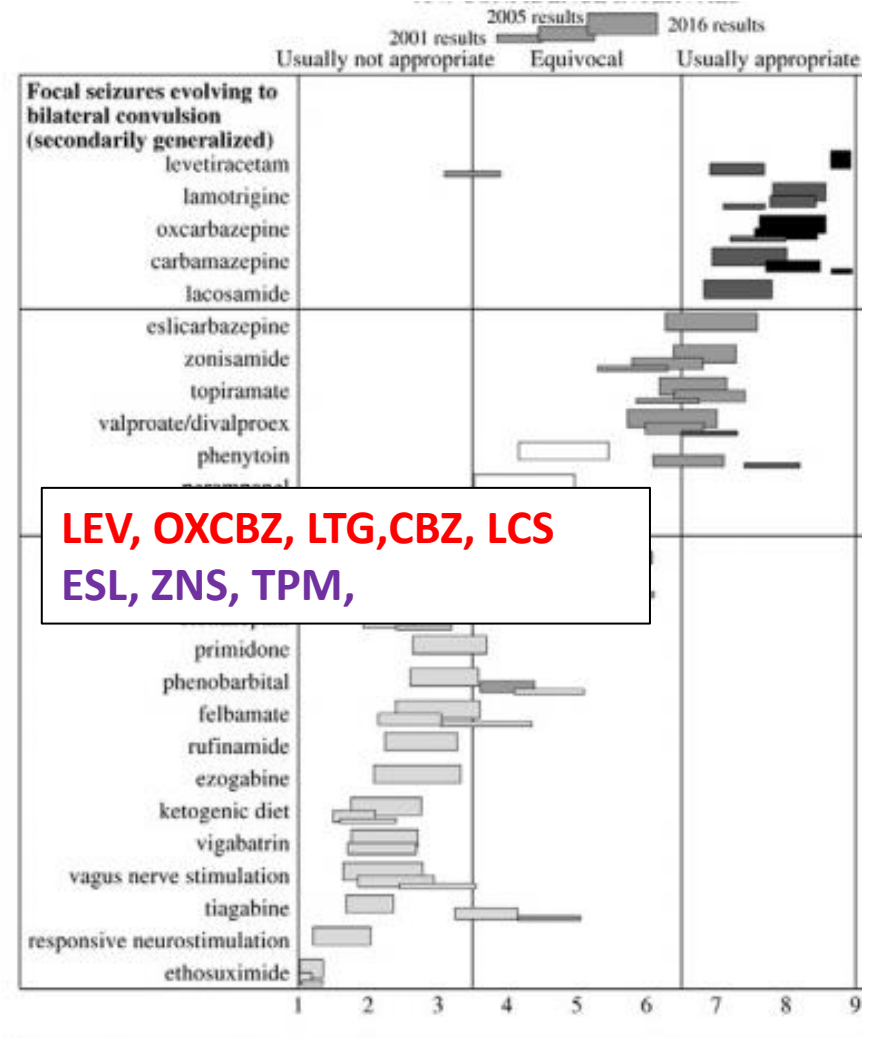
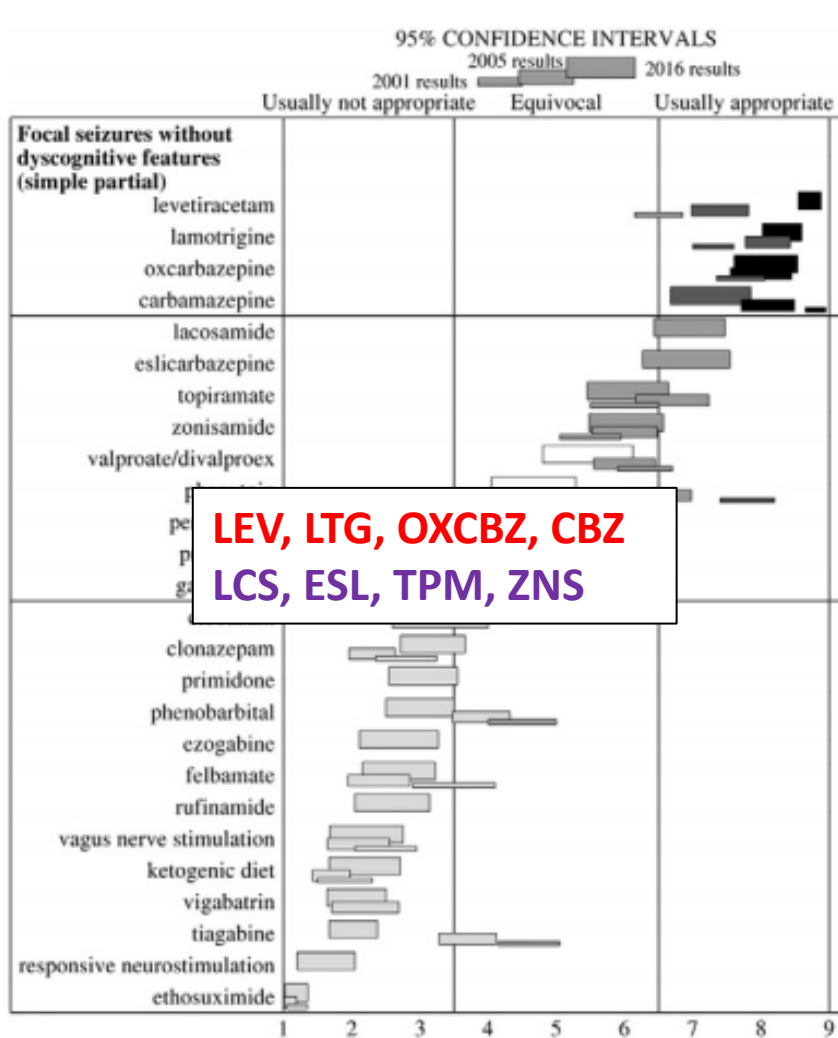
**LEV, LTG, VPA
ZNS, TPM**

ETX, VPA, LTG

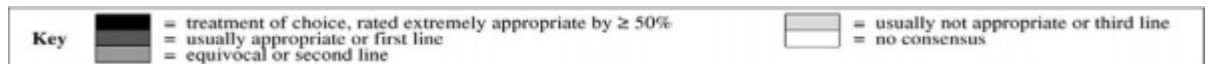
VPA, LEV, ZNS

Key
 ■ = treatment of choice, rated extremely appropriate by ≥ 50%
 ■ = usually appropriate or first line
 ■ = equivocal or second line

EPILEPSIE FOCALE monotherapie première intention experts



Shih et al. Epilepsy & Behavior 69 (2017) 186–222



When antiepileptic drugs aggravate epilepsy[☆]

Pierre Genton*

Aggravation due to inverse pharmacodynamic effect, according to drug and seizure or epilepsy type^a

	Epilepsy or seizure types	Effect of drug
Carbamazepine	BECTS Absences Myoclonias Progressive myoclonus epilepsies ESES	Aggravation Increase of absences Increase of myoclonias Increase of myoclonias Clinical and EEG aggravation
Phenytoin	Typical or atypical absences ESES Progressive myoclonus epilepsies	Little efficacy, risk of aggravation Clinical and EEG aggravation Long-term aggravation
Phenobarbital (at high doses)	Typical or atypical absences	Increase of absences
Vigabatrin	Typical or atypical absences Myoclonias	Increase of absences Increase of myoclonias
Lamotrigine	Some focal epilepsies Severe myoclonic epilepsy Myoclonic seizures	Aggravation, appearance of myoclonias Nearly constantly, clinical and EEG aggravation Aggravation possible
Gabapentin	Typical or atypical absences Lennox–Gastaut S.	Increase of absences Global aggravation, absence status
Tiagabine	Absences	Aggravation, absence status

- Absences typiques et atypiques sont aggravées par VGB, TGB, GBP, PGB, PHT, CBZ, OXCBZ, ESL
- EMJ est aggravée par CBZ, OXCBZ, ESL, PHT, GBP, PGBP
- LTG peut augmenter les myoclonies

(Perruca et al 1998 ; Guerrini et al 1998, Burakgazi E et al, 2016).

EGI versus les autres

AE de large spectre pour EGI

- **Valproate de sodium**
 - **Lamotrigine**
 - **Topiramate**
 - **Lévétiracétam**
 - **Zonisamide**
 - **Perampanel**
- + **Ethosuximide** pour absences



Eviter CBZ, OXCBZ, ESL, GBP, PGBP, PHT, VGB, TGB

Encéphalopathies épileptiques

Syndrome de West :

Sabril / Hydrocortisone / ACTH

Aggravation avec CBZ

Syndrome de Dravet :

Dépakine / Urbanyl / Diacomit / Epitomax

Aggravation avec CBZ et LTG

Syndrome de Lennox-Gastaut :

Dépakine + lamotrigine / Epitomax / Inovelon / Taloxa

Aggravation avec CBZ

Syndrome de Doose :

Dépakine / lamotrigine

Aggravation avec CBZ

POCS :

Dépakine / Zarontin / Urbanyl / Ospolot / Hydrocortisone

EPILEPSIES PARTIELLES IDIOPATHIQUES

Epilepsie avec pointes centro-temporales :

Abstention / Urbanyl / Dépakine / Zarontin /
Corticoïdes / Ospolot

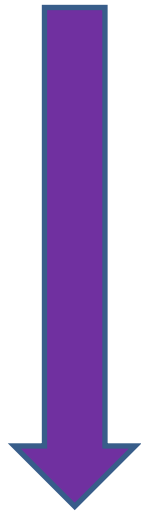
Attention : aggravation sous CBZ

Epilepsie avec pointes occipitales type Panayotopoulos :

Abstention / Urbanyl / Dépakine
Attention : aggravation sous CBZ

Epilepsie avec pointes occipitales type Gastaut : Tégréto

SAGE.COM



AGE





Enfants



- ❑ Prescription souvent hors AMM
- ❑ Effets des AE sur cognition : difficultés méthodologiques
- Inhérente à l'épilepsie
 - ✗ à la gravité (type, fréquence, sévérité, durée des crises)
 - ✗ aux anomalies paroxystiques inter-critiques diurnes et nocturnes
 - ✗ à la durée de l'épilepsie et date de début
- Aux lésions cérébrales causales de l'épilepsie
- Aux facteurs héréditaires , socio-culturels et psycho-affectifs
- Aux choix des tests neuropsychologiques (trop limités ou trop étendus)

Table 1

Effects of new AEDs on cognition and behavior ('+': ≥ 2 studies showing positive effects on cognition/behavior/aggressiveness; '-': ≥ 2 studies showing negative effects on cognition/behavior/aggressiveness).

Cognition/alertness	Attention	Aggressiveness	Mood
VGB+	LTG+	LTG+	LTG+
LTG+	LEV+	RUF+	RUF+
LEV+	OXC+	TPM-	TPM-
OXC+	RUF+	LEV-	LEV-
RUF+	LCM+	ZNS-	ZNS-
LCM+	PER+	PER-	PER-
PER+	TPM-		
TPM-	ZNS-		
ZNS-			
ESL-			

Moavero et al, 2017

Sujets âgés

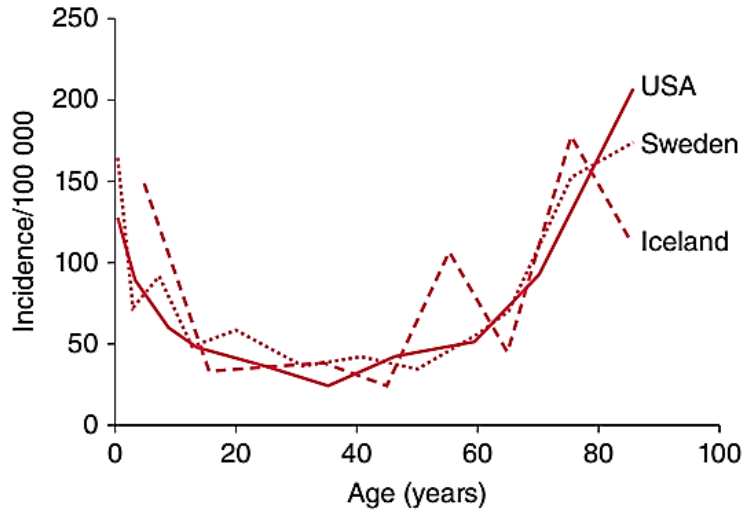


Figure 16.1 Graph of incidence of unprovoked seizures through lifespan.
Source: Cloyd *et al.* 2006 [5]. Reproduced with permission from Elsevier.



UN COUP DE VIEUX
ÇA PEUT VENIR N'IMPORTE QUAND !
Une épilepsie
Aussi !!





Modifications pharmacocinétiques

(1)

Diminution absorption

modification pH,
vidange gastrique,
motilité intestinale

(PB, PHT, VPA, CBZ, GBP)

Hypoalbuminémie

Augmentation de la fraction
libre des **MAE à forte liaison
protéique**

(PHT, VPA, CBZ, OXC, LTG)

Insuffisance hépatique

Diminuer dose AE à
métabolisme hépatique

(PB, PHT, CBZ, VPA, LTG)

Insuffisance rénale

Diminuer dose AE à
élimination rénale

**(PHT, CBZ, VPA, OXC,
LTG, TPM, PGB, GBP, LEV)**

start low and go slow



Modifications pharmacocinétiques (2)

- **Ostéoporose** → utiliser molécule **non inductrice**
- **Interactions médicamenteuses :**

Inducteurs enzymatiques

PB, PHT, CBZ, ESL, OXC(-), TPM(-)

Diminution efficacité :

- AVK,
- corticoïdes,
- traitements anti hypertenseurs
- diurétiques
- anti-arythmiques
- ATB

Inhibiteurs enzymatiques

VPA

Possible surdosage

- d'ATB (macrolide),
- d'anti-angoreux
- d'anti-arythmiques

Etudes randomisées

Auteur	Format	AE	EFFICACITE	TOLERANCE
Brodie MJ	Double av, R	LTG vs CBZ	=	LTG > CBZ
Rowan AJ	Double av, R	LTG vs CBZ vs GBP	=	LTG-GBP > CBZ
Saertre E	Double av, R	LTG vs CBZlp	=	=
Werhahn KJ	Double av, R	LTG vs LEV vs CBZlp	=	LEV > LTG > CBZ lp
Pohlman-eden	Double av, P	CBZ lp/LEV	=	LEV > CBZ LP

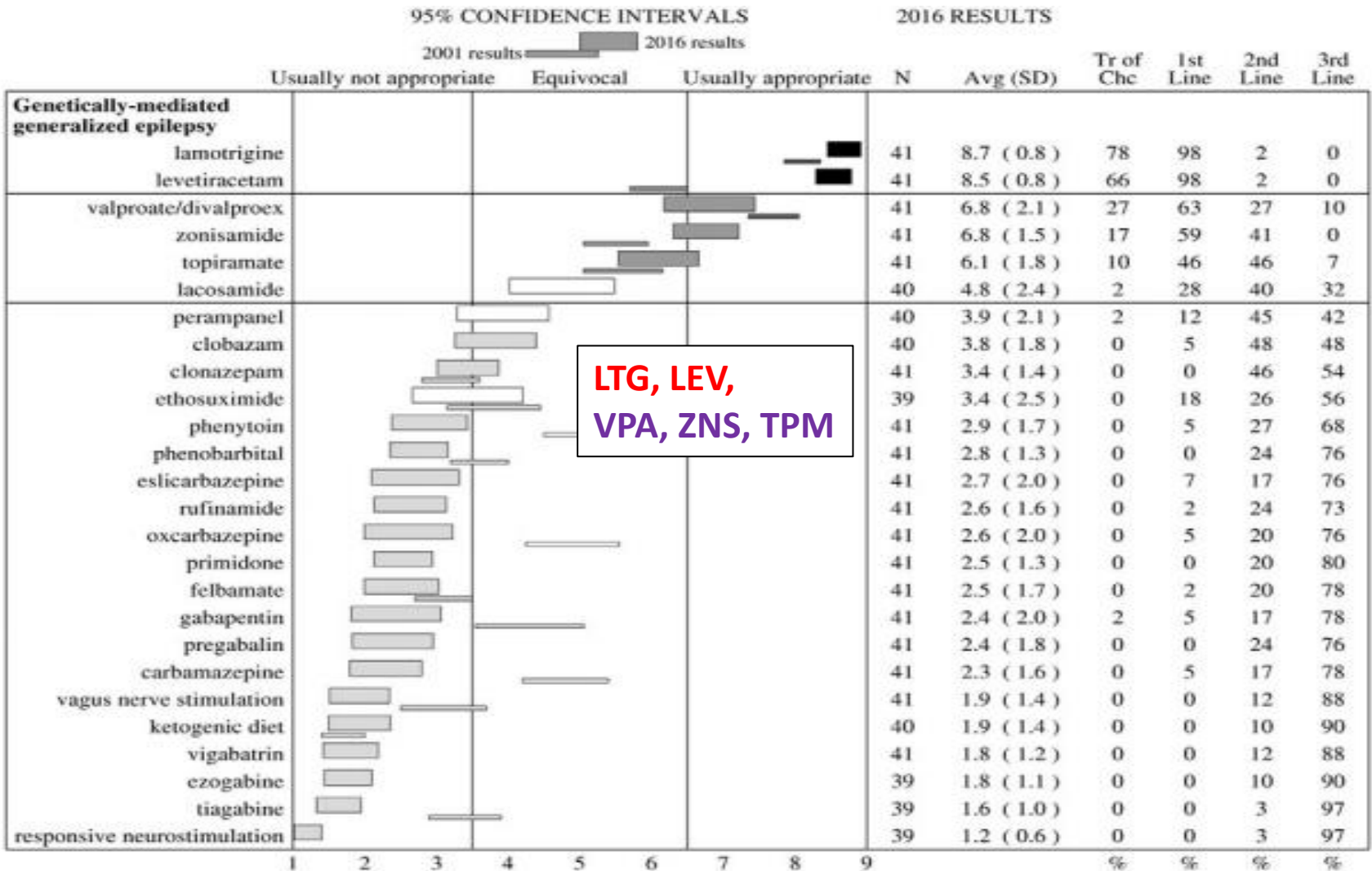
Brodie MJ et al, 1999; Rowan AJ et al, 2005; Saertre E et al; Werhahn KJ et al, 2015; Pohlman-eden et al, 2016



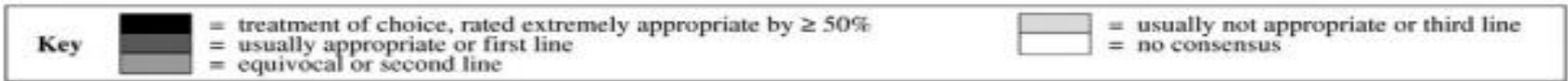
Avis d'experts (1)

Shih et al. Epilepsy & Behavior 69 (2017) 186–222

Si EGI



LTG, LEV,
VPA, ZNS, TPM

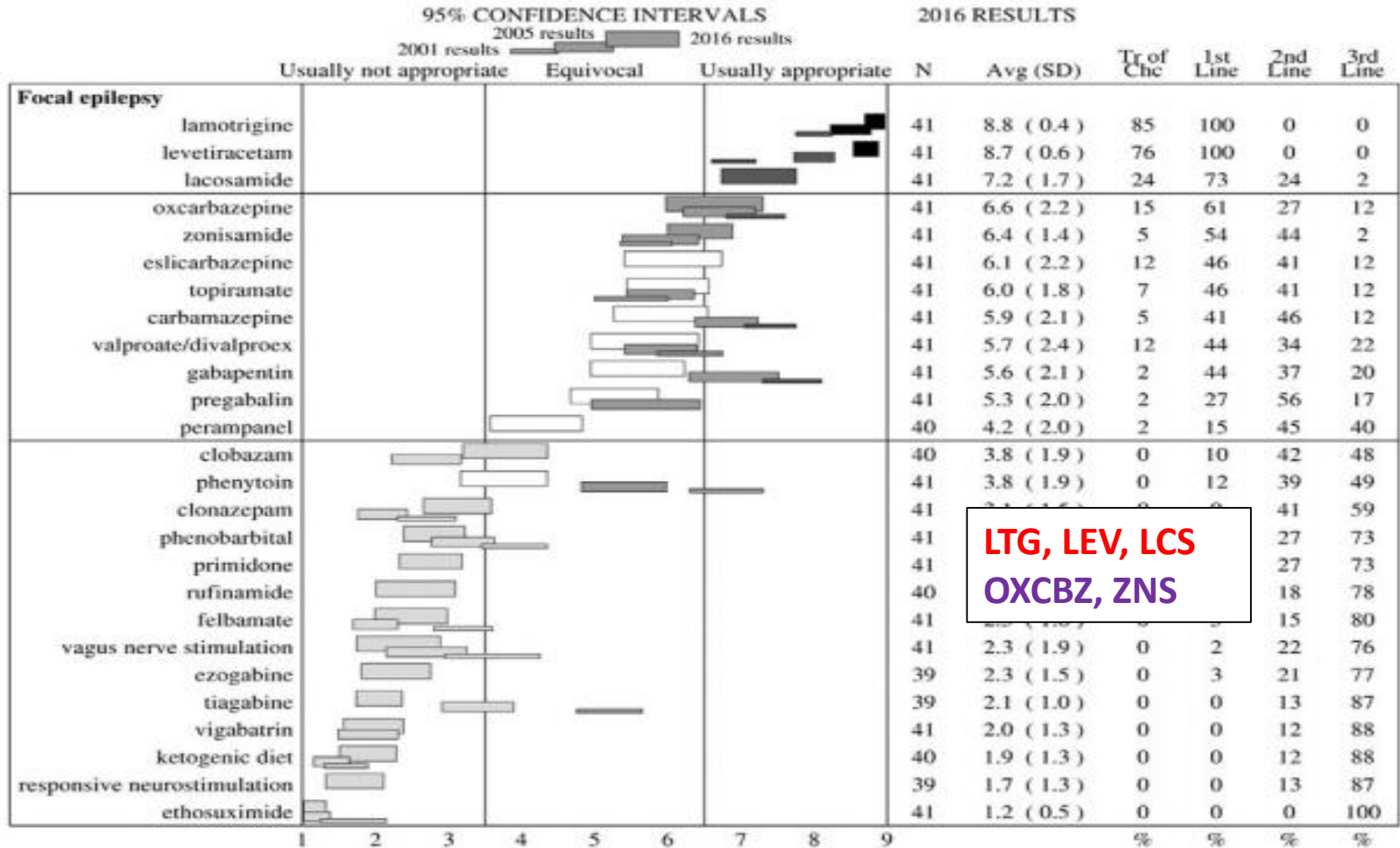




Avis d'experts (2)

Shih et al. Epilepsy & Behavior 69 (2017) 186–222

Si épilepsie focale

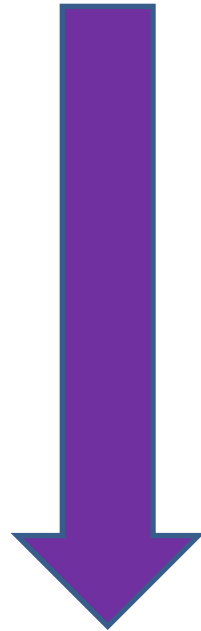


LTG, LEV, LCS
OXCZBZ, ZNS

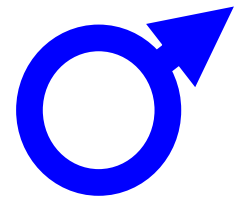
Key

- = treatment of choice, rated extremely appropriate by ≥ 50%
- = usually appropriate or first line
- = usually not appropriate or third line
- = equivocal or second line
- = no consensus

SAGE.COM



GENRE





le problème

Impact potentiel des anti-épileptiques sur

- Anomalies des hormones sexuelles (hyperandrogénie)
- Prise de poids, hirsutisme, acnée
- Anomalies du cycle menstruel, anovulation
- Ovaires polykystiques, PCOS
- Hypofertilité, troubles sexuels
- Echec de la contraception orale
- Tératogénicité



antiépileptiques et contraception

Les inducteurs enzymatiques CYP 450 (++)cyp3A4)

Non inducteurs

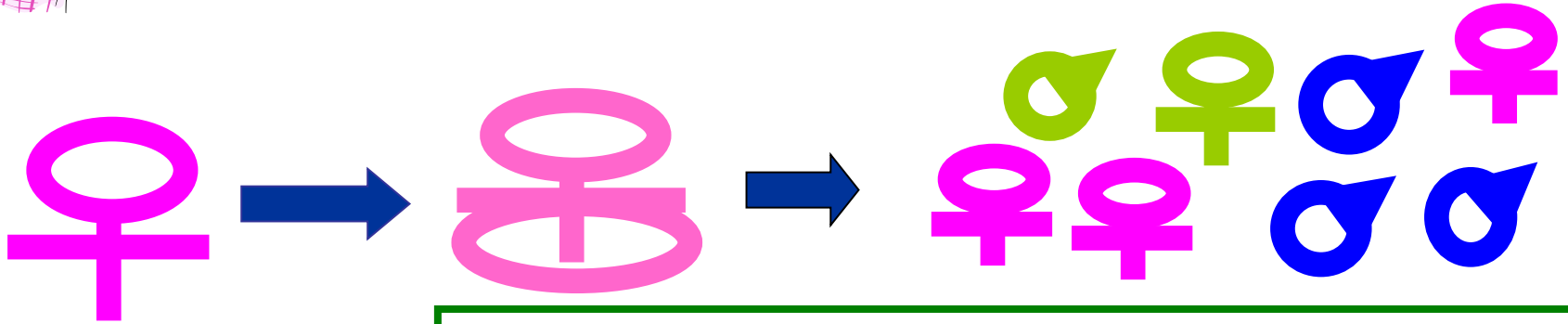
- **Dépakine** (valproate de Na)
- **Lamictal** (Lamotrigine)
- **Neurontin** (Gabapentine)
- **Lyrica** (Prégabaline)
- **Keppra** (lévétiracetam)
- **Zonegran** (zonisamide)
- **Vimpat** (Lacosamide)
- **Trobalt** (Retigabine)
- **Fycompa** (perampanel)
- **Gabitril** (tiagabine)
- **Sabril** (Vigabatrine)
- **Zarontin** (Ethosuximide)
- **rivotril** (clonazépam)
- **Urbanyl** (clobazam)

Inducteurs

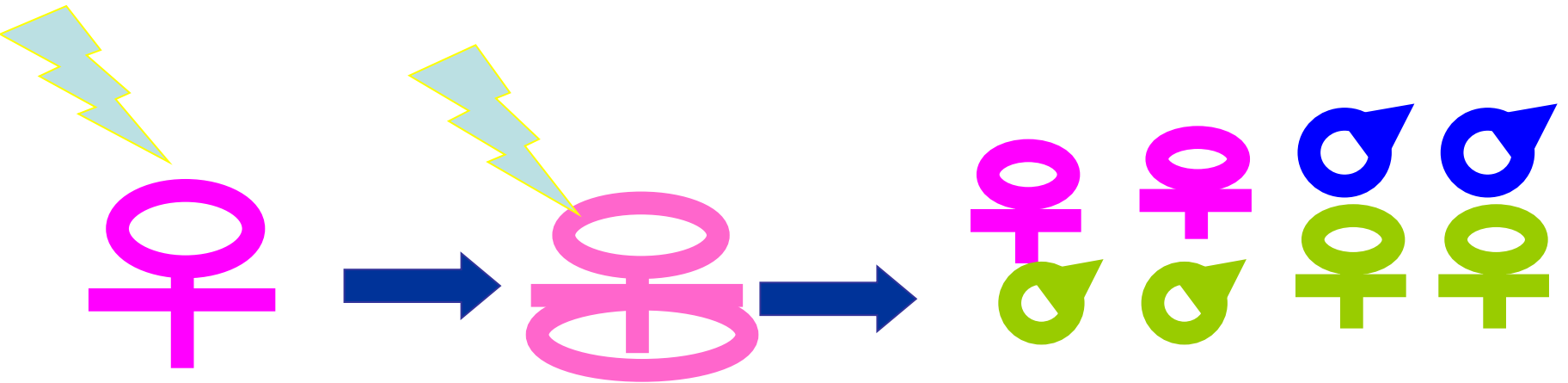
- **Gardéнал, Alepsal**
(Phénobarbital)
- **Mysoline** (Primidone)
- **Dihydan** (Phénytoïne)
- **Tégrétol** (Carbamazépine)
- **Zebinix** (acetate
d'Eslicarbazépine)
- **Trileptal** (Oxcarbamazépine)
- **Epitomax** (Topiramate)



grossesse et antiepileptiques



1,6 à 2,1% de malformations



Epileptique Epileptique

Taux de malformations 4,5% à 8,6%

Comment savoir ???

Les registres de grossesse

Table 2. Overall frequencies (%) of major congenital malformations (malformed/exposed) for different monotherapies

Source	Valproate	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenobarbital	Phenytoin	Levetiracetam	Oxcarbazepine	Topiramate
EURAP ⁴	9.7% (98/1,010)	5.6% (79/1,402)	2.9% (37/1,280)	7.4% (16/217)	5.8% (6/103)	1.6% (2/126)	3.3% (6/184)	6.8% (5/73)
NAAPR ⁷	9.3% (30/323)	3.0% (31/1,033)	1.9% (31/1,562)	5.5% (11/199)	2.9% (12/416)	2.4% (11/450)	2.2% (4/182)	4.2% (15/359)
UKIre ^{8,11,12}	6.7% (82/1,220)	2.6% (43/1,657)	2.3% (49/2,098)		3.7% (3/82)	0.7% (2/304)		4.3% (3/70)
NMBR ⁹	6.3% (21/333)	2.9% (20/685)	3.4% (28/833)	7.4% (2/27)		1.7% (2/118)	1.8% (1/57)	4.2% (2/48)
SMBR ⁶	4.7% (29/619)	2.7% (38/1,430)	2.9% (32/1,100)		6.7% (8/119)	(0/61)	3.7% (1/27)	7.7% (4/52)

Data from different prospective registers: EURAP, European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy; NAAPR, North American Antiepileptic Drug and Pregnancy Registry; UKIre, UK and Irish Epilepsy and Pregnancy Registers; Medical Birth Registry of Norway; SMBR, Swedish Medical Birth Register.

⁶As reported in.¹⁰

Tomson T et al, 2015

Le valproate de sodium = VPA = Dépakine^R

- **le plus tératogène des AE = 6,2 à 13,3%** de MCM avec effet dose (même à faible dose)

- **entraîne**

- ✘ **une diminution du QI global (- 10 pts), du QI verbal, du QI non verbal et des fonctions exécutives**

- ✘ **des troubles du comportement chez l'enfant (6 à 9%)**

- ✘ **des troubles envahissants du développement chez enfant de mère ayant reçu de la VPA.**

La période à risque pour la diminution du QI et les troubles envahissants du développement concerne toute la grossesse.

Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse

- **Ne pas prescrire** de valproate chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, **sauf** en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.
- Les enfants exposés pendant la grossesse aux médicaments à base de valproate ou ses dérivés présentent un **risque élevé de malformations congénitales** ainsi qu'un risque accru de troubles graves du développement.
- **La prescription initiale annuelle** est désormais réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres et doit faire l'objet d'un **accord de soins** entre ce médecin spécialiste et la patiente et/ou son représentant légal.

ACCORD DE SOIN A PRESENTER POUR DELIVRANCE/PHARMACIE

- **Le renouvellement** de la prescription au cours de l'année reste possible par tout médecin

BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DE LA PATIENTE ET/OU DE SON REPRÉSENTANT*.

MÉDICAMENTS CONTENANT DU VALPROATE ET DÉRIVÉS

Cette brochure s'adresse aux femmes à qui du valproate est prescrit et qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer).

Elle contient des informations importantes concernant les risques associés à votre traitement, pour l'enfant à naître, s'il est pris pendant la grossesse.

Lisez-la attentivement ainsi que la notice contenue dans la boîte de votre médicament. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette brochure regroupe beaucoup d'informations : il est conseillé de la montrer à vos proches afin de discuter et de bien comprendre votre traitement.

Quels sont ces médicaments contenant du valproate et dérivés ? Il s'agit des médicaments suivants : Dépakine® (valproate de sodium), Dépakote® (divalproate de sodium), Dépamide® (valpromide), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) ou d'un médicament générique. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (noms entre parenthèses).

Version 1 – avril 2015

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant* : _____

A

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et un large éventail de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an, et si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information patient à la patiente elle-même/son représentant.*

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%).
- Que si je suis en âge de procréer, je dois utiliser une contraception efficace.
- Que je n'envisage pas de grossesse.
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an.
- Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager de concevoir un enfant.
- Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter immédiatement mon médecin.

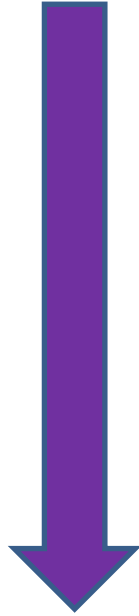
Nom de la patiente/représentant* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical et une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

SAGE.COM



ETIOLOGIES

Pronostic

Épilepsies spontanément bénignes : 20-30% :

Crises rares, facteur précipitant
Arrêt du traitement facile, succès
Examen neurologique/neuropsychologique N
Insertion socio-professionnelle N

Épilepsies pharmacosensibles : 30-40 %

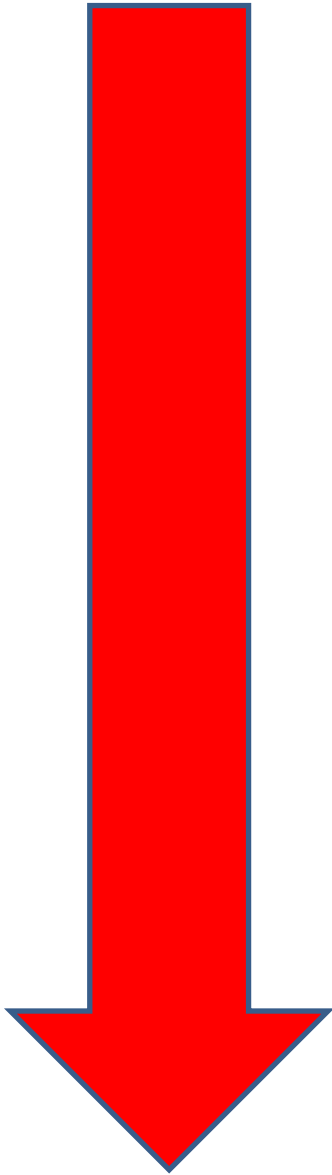
Rémission permanente sous traitement
Arrêt du traitement possible, avec délai +/- long
Examen neurologique/neuropsychologique N
Insertion socio-professionnelle N

Épilepsies pharmacodépendantes 10-20%

Rémission obtenue avec difficultés
L'arrêt du traitement entraîne une rechute
Les médicaments sont pris souvent à vie

Épilepsies pharmacorésistantes 20%

Epilepsie sévère, chronique, résiste au Trt
Polythérapies, effets indésirables
Arrêt du traitement impossible
Examen neurologique/neuropsychologique aN
Insertion socio-professionnelle perturbée
Chirurgie quand cela est possible



a seizure-free duration that is at least three times the longest interseizure interval prior to starting a new intervention would need to be observed.

doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

SPECIAL REPORT

Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies

*¹Patrick Kwan, †Alexis Arzimanoglou, ‡Anne T. Berg, §Martin J. Brodie, ¶W. Allen Hausa, ††Samuel Wiebe,

La définition de la pharmacorésistance proposée par l'ILAE

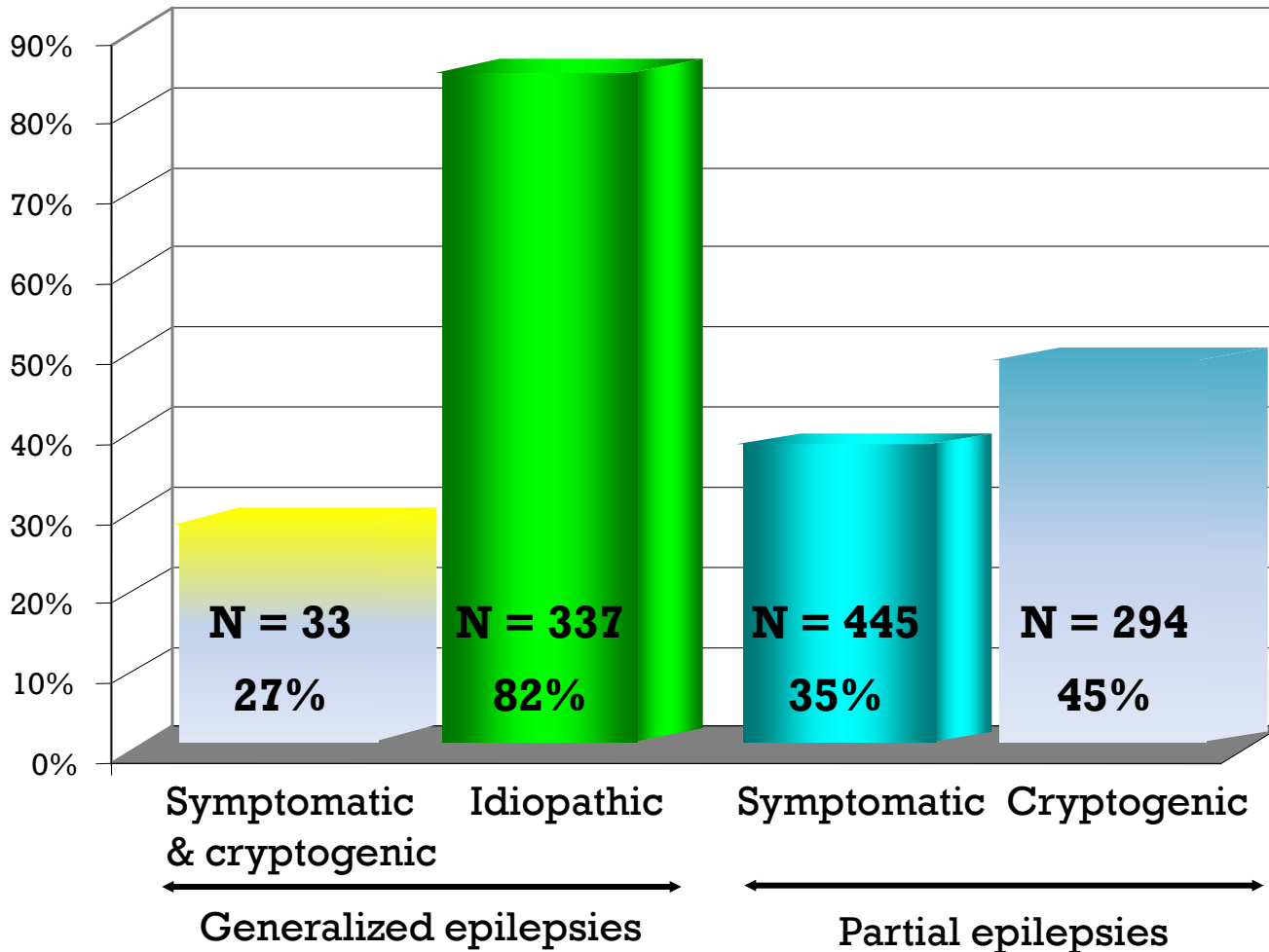
- ✓ Absence d'un contrôle COMPLET des crises,
- ✓ d'une épilepsie CORRECTEMENT diagnostiquée,
- ✓ pour une période d'au moins 12 mois,
- ✓ après utilisation **appropriée** de 2 antiépileptiques,
- ✓ correctement sélectionnés et tolérés par le patient ...

Prediction de la pharmacorésistance

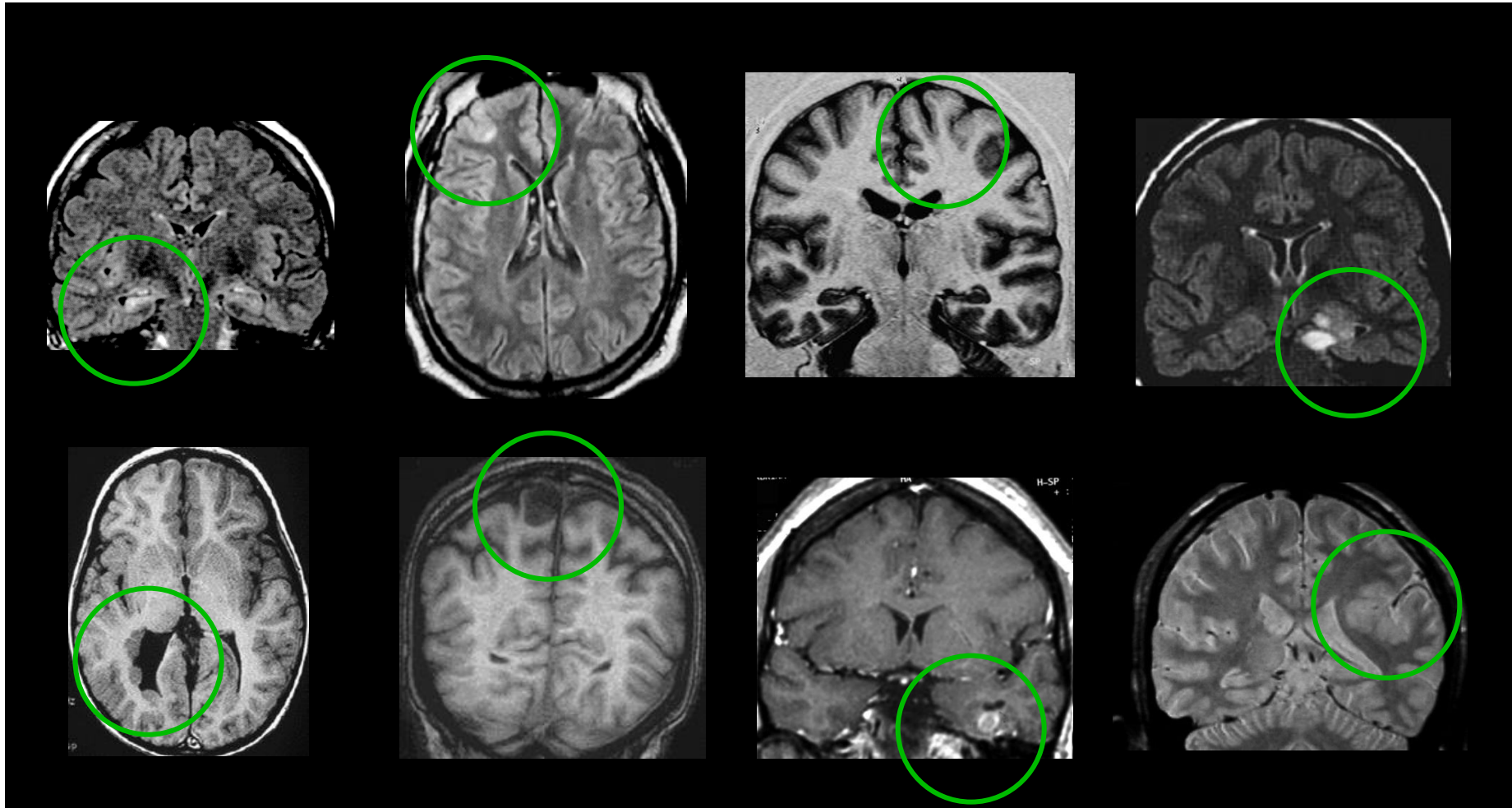
- 1. Rôle du syndrome épileptique**
- 2. Rôle des lésions cérébrales associées à l'épilepsie partielle**
- 3. Rôle de la localisation de la zone épileptogène dans les épilepsies partielles**

1. Rôle du syndrome épileptique (1)

Rate of patients controlled by anti-epileptic drugs (n=2200)

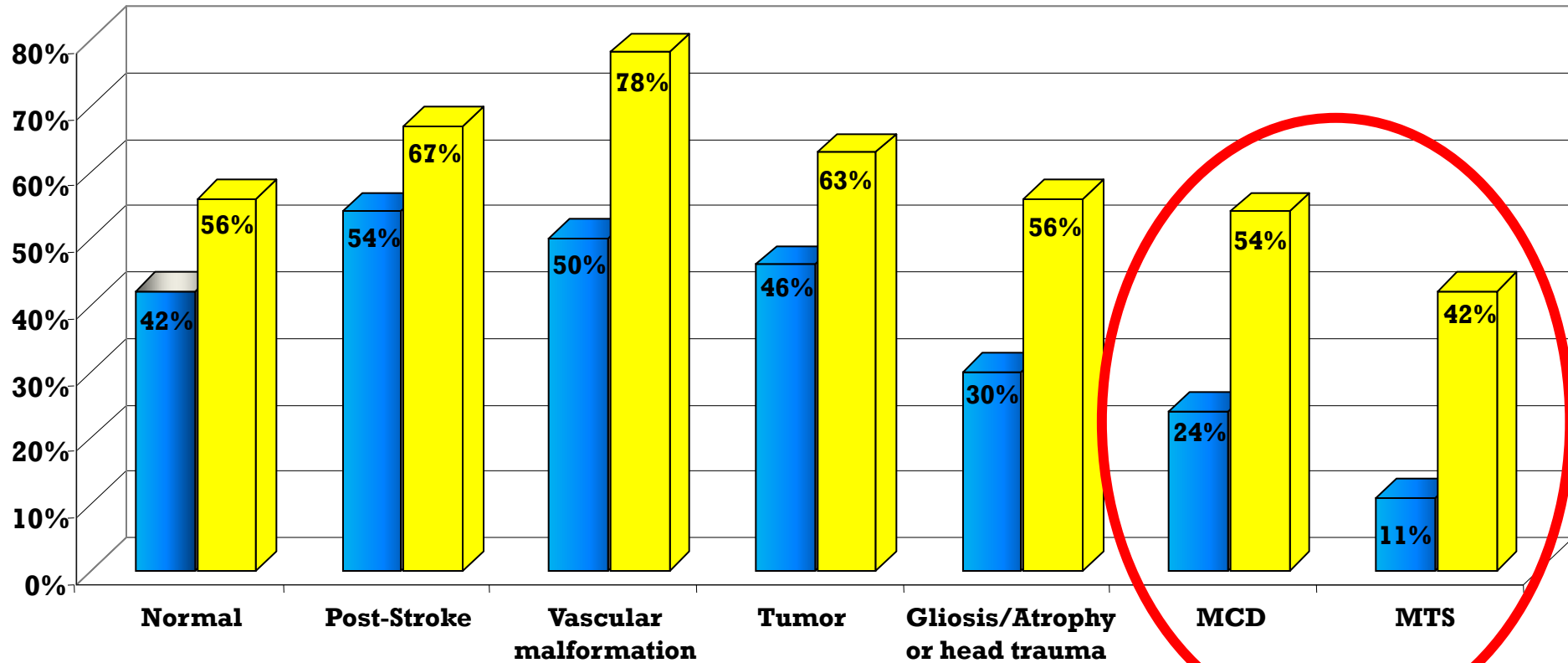


2. Rôle des lésions associées aux épilepsies partielles (1)



2. Rôle des lésions associées aux épilepsies partielles (2)

Rate of patients controlled by anti-epileptic drugs

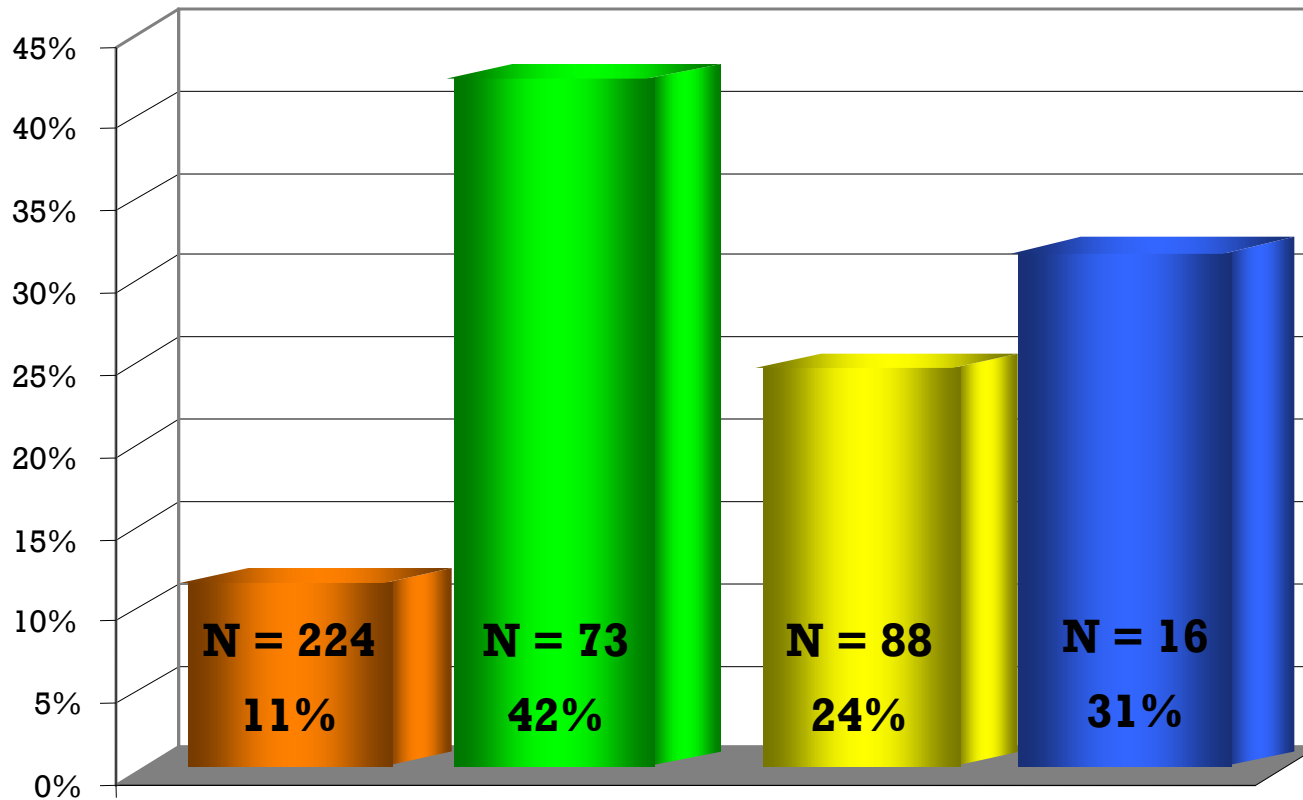



■ N = 550 (70% newly diagnosed), *Stephen et al. Epilepsia 2001*


■ N = 2200 (8% newly diagnosed), *Semah et al. Neurology 1998*


2. Rôle des lésions associées aux épilepsies partielles (3) la sclérose hippocampique


Taux de patients contrôlés par des anti-épileptiques



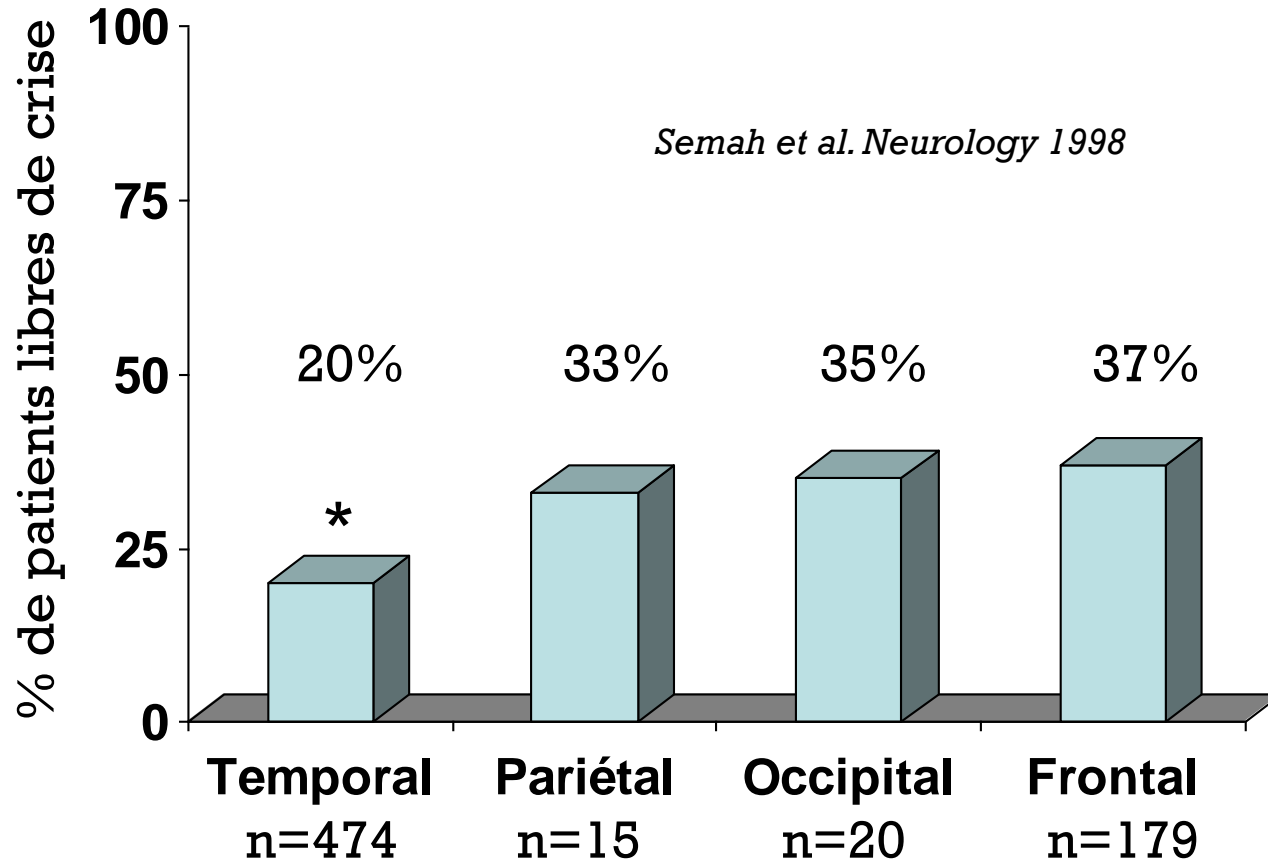
 Stephen et al. Epilepsia 2001 (70% newly diagnosed)

 Kim et al. Epilepsia 1999 (previously treated)

 Semah et al. Neurology 1998 (8% newly diagnosed)

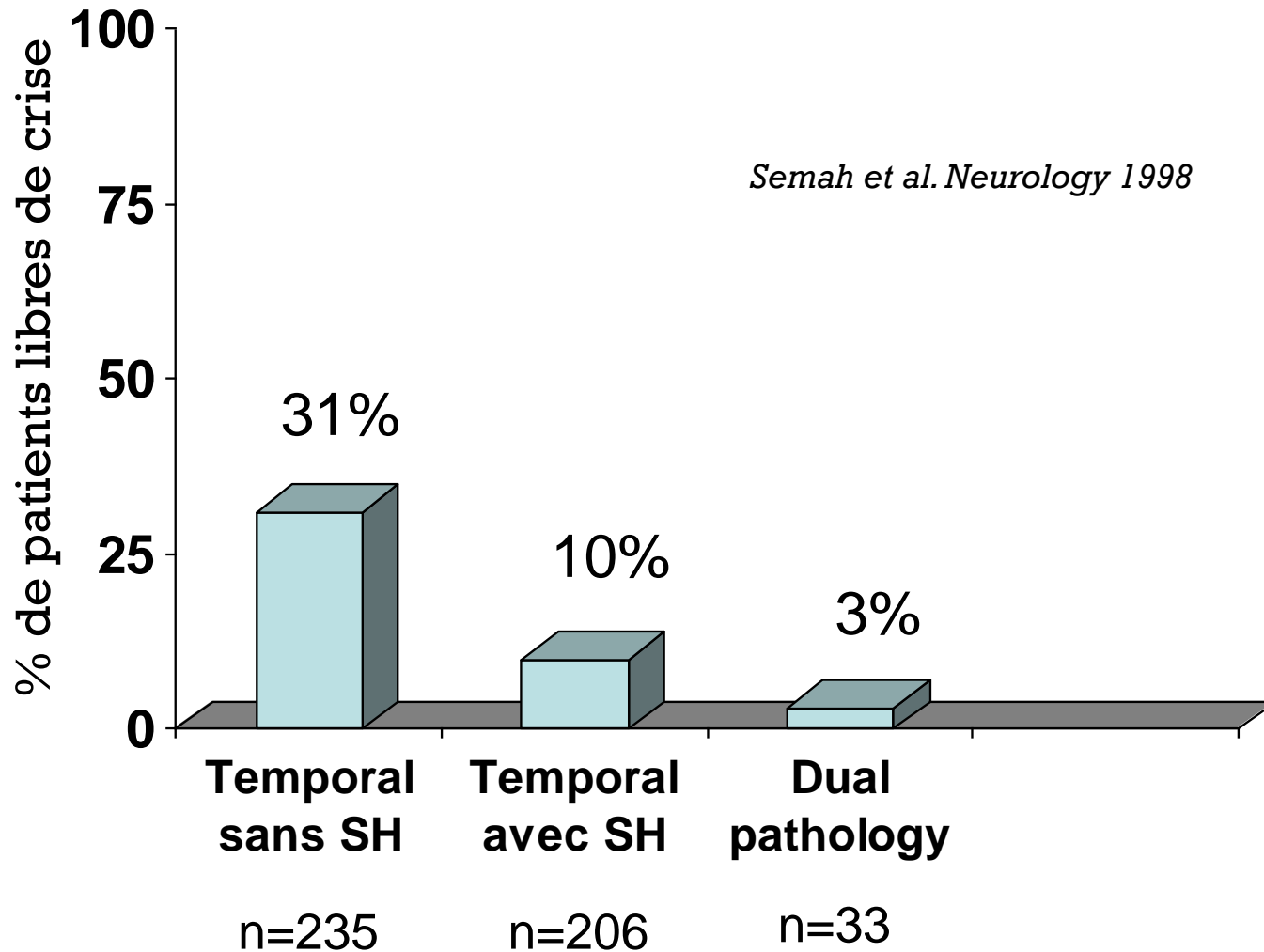
 Kim et al. Epilepsia 1999 (newly diagnosed)

3. Rôle de la localisation de la zone épileptogène (1)



Epilepsies temporales plus pharmacorésistantes que les autres?

3. Rôle de la localisation de la zone épileptogène (2)



SAGE.COM



COMORBIDITES

Élimination prépondérante

METABOLISME

VALPROATE

CARBAMAZEPINE

CLOBAZAM

CLONAZEPAM

PHENYTOINE

ETHOSUXIMIDE

EXCRETION RENALE

GABAPENTINE

PREGABALIN

VIGABATRIN

METABOLISME ET RENALE

OXCARBAMAZEPINE (+R)

ESLICARBAZEPINE (++H)

LACOSAMIDE (+R)

LEVETIRACETAM (+++ R)

PHENOBARBITAL (+H)

ZONISAMIDE (+R)

RETIGABINE

PERAMPANEL (+H)

TOPIRAMATE (+++R)

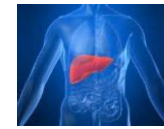
LAMOTRIGINE (+H)

RUFINAMIDE



Insuffisance rénale

COMORBIDITES



Insuffisance hépatique

Traitement d'urgence

Phénobarbital	À éviter, peut déclencher enc. hépatique
Phénytoïne	Faire attention, peut déclencher enc. hépatique
Clobazam / clonazépam	Privilégier LEV. Réduire les doses de moitié. Peuvent déclencher enc. hépatique
Valproate	Contre-indiqué

Privilégier LEV

Traitement de fond

Carbamazépine	À éviter
Lacosamide	À éviter
Ethosuximide	À éviter
Lamotrigine	À éviter- Diminuer les doses de 50 à 75%
Zonisamide	Pas d'étude, diminuer les doses

UTILISER GBP, PGB, LEV, OXC, TPM

- Précautions avec GBP, PGBP, LEV, LTG, OXC, PB, TPM, ZNS et LAM (adapter le dosage et surveiller l'élimination rénale)

+++BZD, CBZ, ETX, PHT et VPA

- ZNS et TPM doivent être évités si **néphrolithiase** ou possibilité



Pathologies cardiaques

- **FOSPHENYTOINE**
 - responsable d'arythmie et hypotension
 - CI si BAV 2 et 3°
- **CBZ, OXCBZ, LAC et PHT**
 - précaution si pathologies cardiaques
 - CI si BAV 2 et 3°
- **PGB** précaution si dysfonction du ventricule gauche
- Interactions avec antiarythmiques
- Attention si AVK



Pathologies pulmonaires

- **PB, PHT et BZD** peuvent entraîner une dépression respiratoire
- **BZD** augmente les **sécrétions bronchiques**
- **Les inducteurs enzymatiques réduisent les concentrations de la théophylline**
(La théophylline diminue les taux de CBZ et PHT)



Déminéralisation osseuse

- **Les inducteurs enzymatiques (++PHT)** : accélère le catabolisme de la vitamine D augmente le turn over osseux
- **VPA** interfère avec les ostéoblastes



Dysthyroïdie

- **AE inducteurs** entraînent une **↓ thyroxine (T4 T et L)** sans signification clinique réversible
- **VPA** entraîne une **↑ de la TSH réversible et sans conséquence**



Problèmes poids

GAIN DE POIDS : VPA, GBP, PGB, LEV -, CBZ -
PERTE DE POIDS = TPM et ZNS



Migraine

VPA++, **TPM++**, **GBP**, **PGBP**, **ZNS (?)**,
LEV (?), **CBZ (?)**

Tumeurs cérébrales



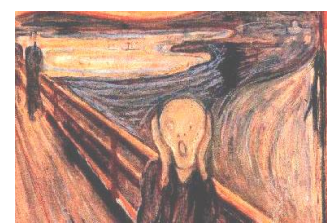
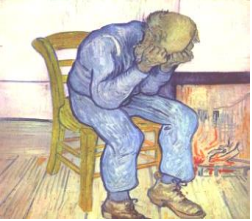
- **Les Inducteurs enzymatique**
 - **diminuent l'efficacité de certains antinéoplasiques métabolisés par le foie**
 - **↘ efficacité des ttmts symptomatiques** (stéroïdes, morphiniques, immunosuppresseurs, Antibiotiques, baclofène)
- **VPA et chimiothérapie : x 3 toxicité hématologique**
- **Radiothérapie + CBZ, OXCBZ, PB, PHT → toxidermie potentielle**

Privilégier les médicaments non inducteurs

**LEV, LTG, GBP,
LCS, PGBP, TPM
(<200 mg)
ZNS**

VPA =inhibiteur histone deacetylase

Troubles psychiatriques



DEPRESSION

Eviter **PB, PHT, TPM, LEV, ZNS et GBP (---)**

+++ VPA, CBZ, OXC, ESL, LTG

TROUBLES ANXIEUX

Eviter **LTG, LEV**

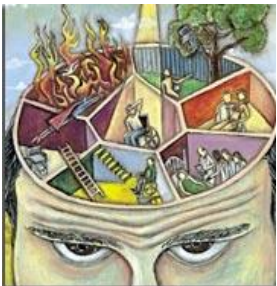
Préférer **BZD (+++), PGB (+++), GBP, VPA, CBZ, OXCBZ**

TROUBLE DU SOMMEIL

Insomnie : éviter Lamotrigine, plutôt Gabapentine, Prégabaline, Perampanel
Apnées du sommeil éviter Benzodiazépines

TROUBLES PSYCHOTIQUES

Eviter **VGB, TPM, ETX, LEV et ZNS**



EN PRATIQUE ...

Une fois qu'on a choisi l'AE...

Prescription d'un MAE

- **Impliquer** le patient et sa famille dans l'objectif thérapeutique
- **But différent selon le syndrome épileptique**
 - Arrêt des crises dans les épilepsies bénignes
 - Diminution de la fréquence et/ou de l'intensité des crises dans les EPR
- **Expliquer la nécessité de réadaptation** thérapeutique itérative (« cuisine ») mais pas trop fréquente
- **Carnet de suivi des crises**

Comment traiter (1) ?

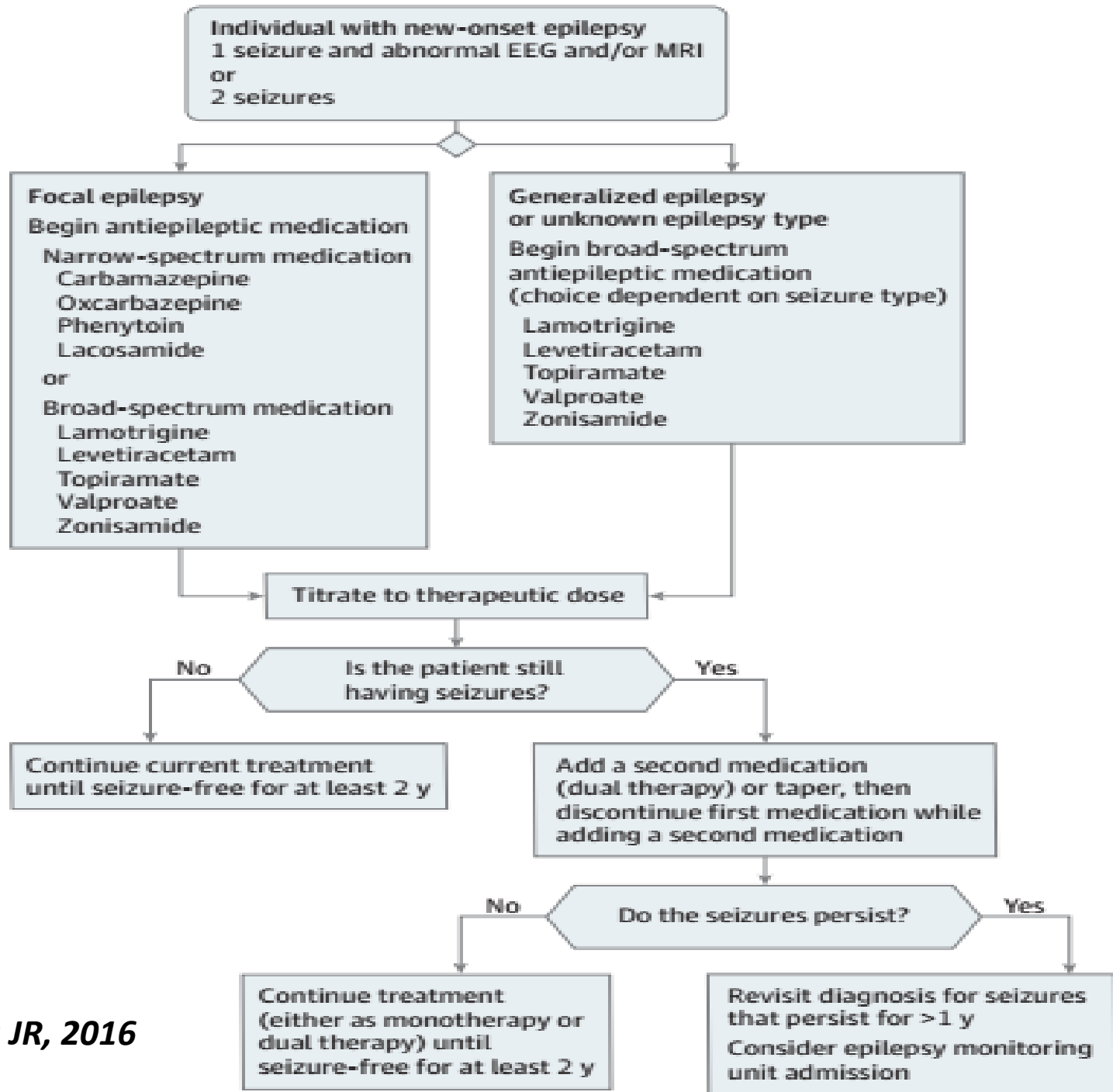
- **L'instauration d'un traitement antiépileptique (titration) doit toujours se faire progressivement**, avec des paliers, plus ou moins longs selon les AE, pour s'assurer d'une bonne tolérance.
- Il faut viser une **posologie minimale efficace**
- **Chez un sujet de plus de 65 ans, les posologies moyennes doivent être réduites de moitié.**
- Il faut motiver le patient à noter, dans un **carnet de suivi**, chaque crise et son intensité, ainsi que d'éventuels facteurs favorisants

Comment traiter (2) ?

- Si un traitement s'avère totalement inefficace, **il est inutile d'atteindre ses posologies maximales.**
- Si un traitement s'avère partiellement efficace, à la posologie maximale, il y a deux options :
 - le remplacer par un autre AE (**monothérapie de substitution**),
 - ou rajouter un autre AE (**bithérapie d'addition**).
- Dans le cas d'une monothérapie de substitution, il convient d'introduire progressivement la nouvelle molécule **en même temps** que l'ancienne est progressivement arrêtée.

Comment traiter (3) ?

- **Il faut éviter d'associer plus de deux molécules antiépileptiques entre elles.**
- **Il faut privilégier l'association de molécules ayant des mécanismes d'action différents et donc des effets secondaires différents.**
- **Il faut éviter de prescrire des benzodiazépines au long court.**



EFFETS SECONDAIRES (1)

Tous peuvent donner somnolence, céphalées, asthénie, vertiges, diplopie, ataxie, troubles du comportement, tb digestifs....

- **GBP = Neurontin** : Somnolence , prise de poids
- **LEV = Keppra** : Décompensations psychiatriques, dépressions
- **LTG = Lamictal** : Réactions cutanées, interaction contraception orale, insomnies.
- **TPM = Epitomax** : Glaucome aigu, Lithiases urinaires, perte de poids, troubles neuropsychologiques, inducteur E >200mg/j

EFFETS SECONDAIRES (2)

- **PGB : Lyrica** = Prise de poids, somnolence, « abnormal thinking »
- **VGB : Sabril** = Atteinte de la rétine, prise de poids, décompensations psychiatriques
- **OXCBZ : Trileptal** = Inducteur E, hyponatrémies, réactions cutanées, élévation enzymes hépatiques
- **ZNS : Zonégran** = Perte de poids , lithiases urinaires, confusion, éruptions cutanées
- **LCS : Vimpat** = Ceux des MAE agissant sur le canal Na⁺
- **ESL : Zébinix** = Ceux des MAE agissant sur le canal Na⁺
- **PER : Fycompa** = Chutes personnes âgées, agressivité, irritabilité

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT (1)

Clinique

- **Efficacité** : carnet de suivi des différents types de crises.
- **Aggravation** fq des crises ?
- **Apparition d'autres phénomènes épileptiques ?** (myoclonies)
- **Tolérance** : selon la molécule
niveau de sédation,
état neuro-psychologique,
cutanée, Poids

Biologique

HAS

Antiépileptique	NFS	Enzymes hépatiques	Autres
Carbamazépine	Une fois par semaine le premier mois	Une fois par semaine le premier mois	
Éthosuximide	Surveillance périodique *		
Felbamate	Toutes les 2 semaines	Toutes les 2 semaines	
Lamotrigine		Surveillance périodique *	
Oxcarbazépine			Natrémie à 2 semaines, puis tous les mois les 3 premiers mois
Phénobarbital		Surveillance périodique *	
Stiripentol	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	
Topiramate		Surveillance périodique *	
Valproate de sodium		Surveillance périodique les 6 premiers mois	INR, surveillance périodique les 6 premiers mois
Vigabatrine		Surveillance périodique *	

* Surveillance « périodique » est la formulation des RCP (Résumé des caractéristiques du produit) des antiépileptiques.

En l'absence de données validées par des études cliniques, il est proposé de réaliser ces examens 1 fois le premier mois, puis 2 fois dans l'année, puis 1 fois par an. Ces examens sont à contrôler en cas de signes cliniques suspects, d'échappement ou de maladie intercurrente non expliquée.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT (2)

EEG

- **Inutile**, dans la surveillance systématique d'un TT
- **Indiqué**
 - si inefficacité ou intolérance au traitement
 - Suspicion d'encéphalopathie médicamenteuse
 - Apparition de nouveaux symptômes épileptiques

dosage des AE

- **Inutile**, dans la surveillance systématique d'un traitement
- **Indiqué** si inefficacité ou intolérance au traitement

Surveillances spécifiques

- **Champ visuel : VGB**
avant le début du traitement, puis tous les 6 mois : Recherche d'un rétrécissement concentrique du CV
- **Natrémie : CBZ , OXCBZ, ESL**
Si asthénie : recherche d'une hypoNA
- **ECG : PHT, LCS** : recherche d'un trouble de conduction

Carbamazépine (CBZ)	Hémogramme et tests hépatiques préalables avec contrôle périodiques recommandés, natrémie Signes cutanés ECG pour exclure troubles de la conduction cardiaque préalable au traitement
Gabapentine (GBP)	Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale Surveillance du poids (↑)
Felbamate (FBM)	Tests hépatiques toutes les 1 à 2 semaines (hépatite fulminante) Hémogramme régulier (cas d'aplasie médullaire)
Lacosamide (LCM)	Pas de surveillance, sauf ECG si troubles de la conduction cardiaque connu. Natrémie
Lamotrigine (LTG)	Surveillance de l'apparition d'un rash en début de traitement surtout si titration rapide ou association avec le VPA
Levetiracetam (LEV)	Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale
Oxcarbazépine (OXC)	Contrôle natrémie à 1, 2 et 6 mois et en cas de traitement avec diurétiques ou AINS. Correction en fonction des plaintes cliniques et si natrémie < 125 mM
Phénobarbital (PB)	Hémogramme , tests hépatiques et vitamine D préalables avec contrôle périodiques recommandés Signes cutanés
Phénytoïne (PHT)	Hémogramme , tests hépatiques et vitamine D préalables avec contrôle périodiques recommandés Signes cutanés Taux sérique lors augmentation de la dose
Prégabaline (PGB)	Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale Surveillance du poids (↑)
Tiagabine (TGB)	Pas de surveillance particulière
Topiramate(TPM)	Adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique Surveillance du poids (↓)
Vigabatrine (VGB)	Champ visuel tous les 6 mois
Valproate (VPA)	Tests hépatiques : évaluation initiale et périodique les 6 premiers mois. Hémogramme préalable recommandé. Amylase en cas de douleurs abdominales aiguës Surveillance du poids (↑)

Génériques des médicaments antiépileptiques : doit-on se méfier des OGM (ordonnances génériquement modifiées) ?

Generic of the antiepileptic drugs, is there any risk with substitution?

A. Biraben*

- » La similitude entre génériques et princeps n'est pas absolue, et des changements d'excipients peuvent entraîner des variations de paramètres pharmacologiques.
- » La substitution peut générer du stress, or les crises peuvent être favorisées par le stress ou le manque de sommeil.
- » La substitution semble entraîner une augmentation paradoxale des dépenses de santé par les patients (consultations, hospitalisations, consommations médicamenteuses, etc.).

Position française

Communiqué de presse du 3 juillet 2007



... la substitution des antiépileptiques est
« problématique »

« La LFCE recommande de ne pas substituer un médicament antiépileptique sans l'accord du médecin (à plus forte raison un générique par un autre) »

« La LFCE s'oppose à la substitution dans les points de vente... »

« La LFCE recommande de faire des dosages des antiépileptiques chez des patients auparavant équilibré qui font à nouveau des crises »

Le Directeur Général

juillet 2008

Lettres aux professionnels de santé

Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres et neuropédiatres

« Dans ce contexte, compte tenu des caractéristiques de la survenue des crises d'épilepsie et du rôle potentiellement favorisant des situations anxiogènes, l'Afssaps rappelle aux prescripteurs **la nécessité d'un dialogue avec le patient sur la possibilité d'une substitution**. Ce dialogue permettra de bien expliquer au patient ce que sont les génériques et de vérifier que leur utilisation ne suscite pas chez lui d'anxiété particulière. Des réticences ou a fortiori des craintes chez votre patient peuvent vous conduire à vous opposer à la substitution en portant la mention « **non substituable** » sur **l'ordonnance** des patients traités pour épilepsie pour lesquels vous le jugez utile. »

Les cannabinoïdes

Histoire de Charlotte

Petite fille atteinte d'un syndrome de Dravet

- amélioration spectaculaire après administration d'une huile de cannabis enrichie en cannabidiol
- Passe de 300 crises TC/semaine à 3 crises/mois
- Effet maintenu à 3 ans de traitement

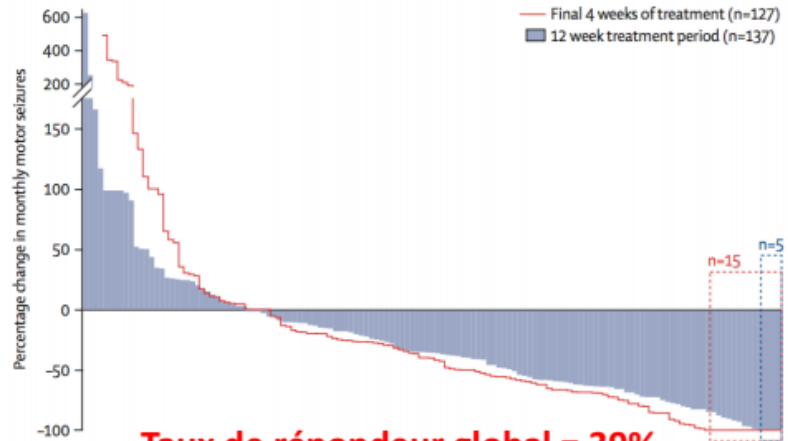
Le cannabis contient au moins 60 composés dits cannabinoïdes

- ***Delta 9 tetrahydrocannabinol (THC)***
 - o Effets psychoactifs, effets sur la douleur et la spasticité, probablement proconvulsivant
- ***Cannabidiol (CBD)***
 - o Pas d'effet psychoactif, diminue les effets du THC
 - o Possiblement effet anticonvulsivant

Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial

Lancet Neurology 2016

Orrin Devinsky*, Eric Marsh*, Daniel Friedman*, Elizabeth Thiele, Linda Laux, Joseph Sullivan, Ian Miller, Robert Flaminio, Angus Wilfong, Francis Filloux, Matthew Wong, Nicole Tilton, Patricia Bruno, Judith Bluvstein, Julie Hedlund, Rebecca Kamens, Jane Maclean, Srishti Nangia, Nilika Shah Singhal, Carey A Wilson, Anup Patel, Maria Roberta Cilio



Taux de répondeur global = 39%

Taux de répondeur Dravet = 50%

Taux de répondeur Lennox-Gastaut = 37%

Place de la chirurgie

Méthode ancienne, essor récent

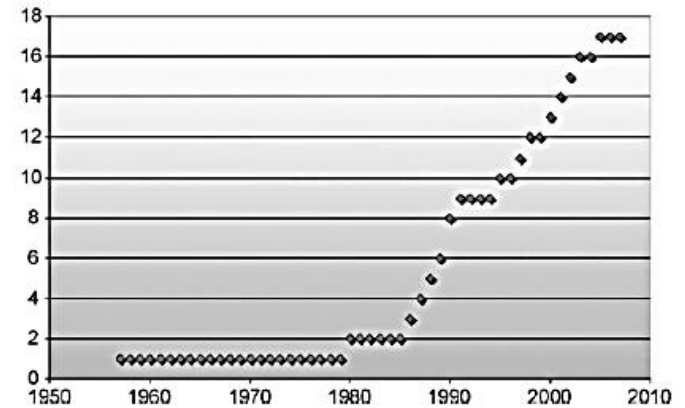


Fig. 1. Carte des centres hospitaliers où se pratique la chirurgie de l'épilepsie en 2008. Il s'agit des centres suivants : Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Paris Necker, Paris Rothschild, Paris Sainte-Anne, Paris la Salpêtrière, Paris, Kremlin-Bicêtre, Rennes, Rouen, Strasbourg, Toulouse et Tours.

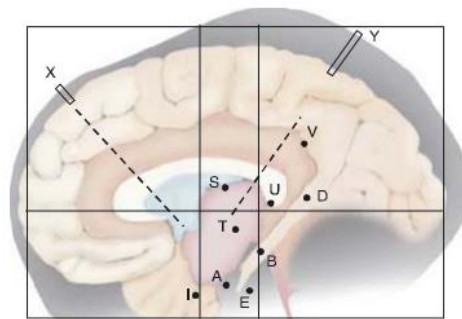
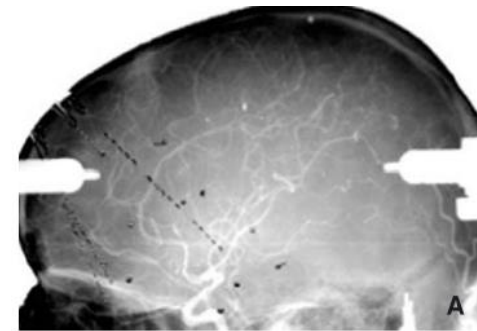
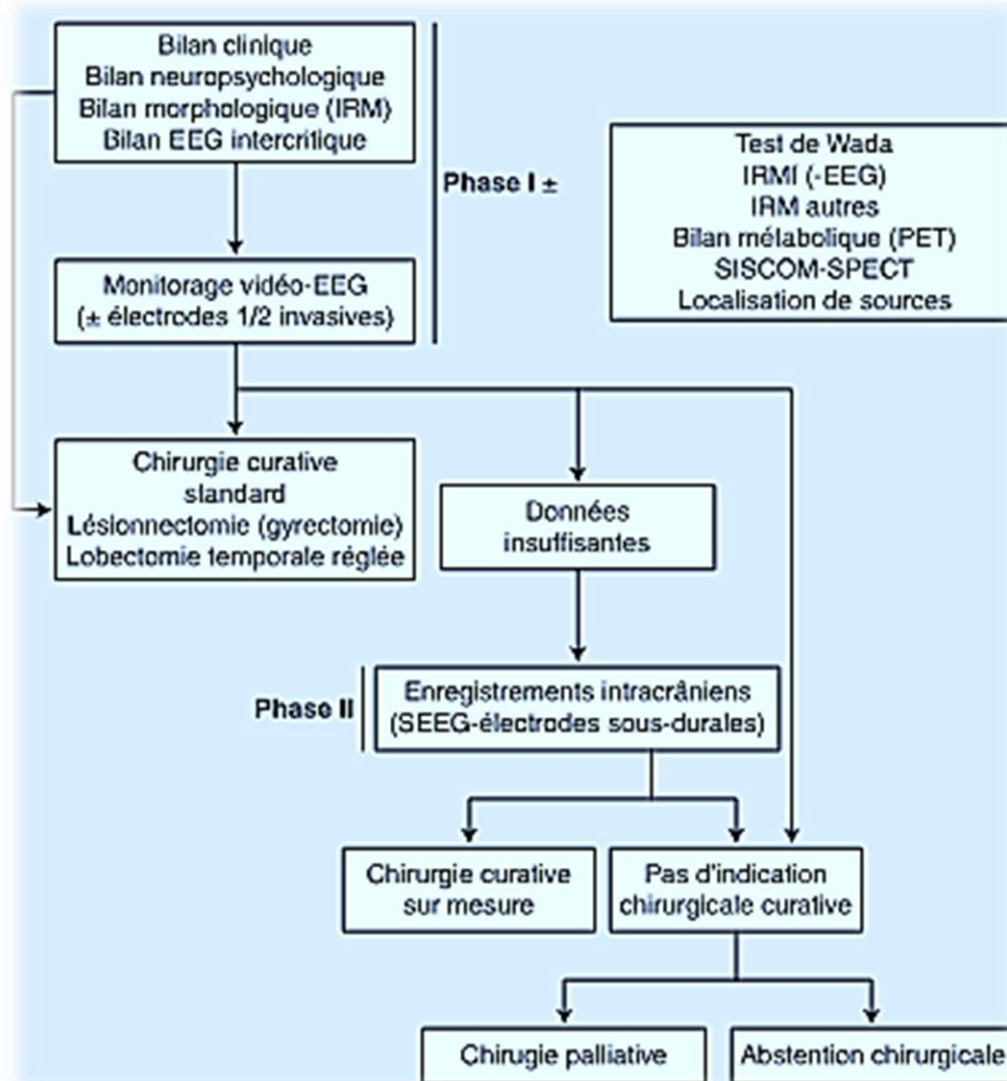
Fig. 1. Map of France indicating the location of epilepsy surgery centers in 2008.

- 1886 = Victor Horsley (Londres)
- 1954 : Penfiel et Jasper (Montréal) : électrocartographie
- 1965 : Bancaud et Talairach (Paris)
- 1980 : Développement
- X 3 entre 1989 et 1995 en Europe
- Développement des centres en France

Epilepsie focale pharmaco-résistante au traitement médicamenteux

		Prévalence
Epilepsie	500000	1%
Partielle ↓	300000	60%
PhR ↓	90000	30%
Chir pot ↓	~22000	1/4.

Objectifs de la chirurgie : arrêt des crises, éviter conséquences des EPPR



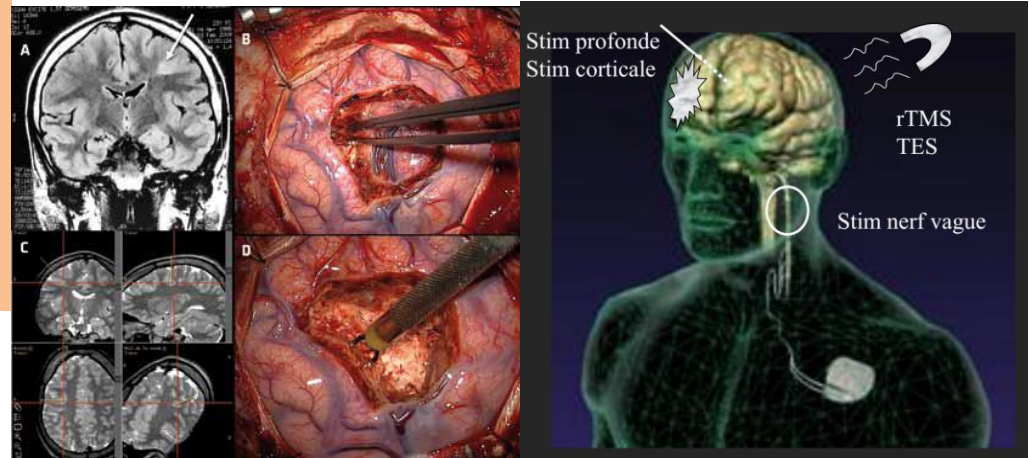
Un panel d'approches différentes

Chirurgie curative

- Exérèse de la zone épileptogène
- Cortectomie
- Lésionnectomie
- Hémisphérectomies, hémisphérotomies
- Radiochirurgie Gamma knife

Chirurgie palliative

- Exérèse partielle de la ZE
- Callosotomies
- Thermocoagulations
- Stimulations intra cérébral
- Stimulation du nerf vague



Résultats chirurgie curatrice

- **Lobe temporal:** 80% de guéris
82% si SMT
79% si pas de SMT
- **Autres lobes:** 65% de guéris
83% si symptomatique
63% si cryptogénique
- **Complications:**
3,7% mineures sans séquelle
2,5% majeures sans séquelle
2,5% majeures avec séquelles
0,15% décès



Stimulation du nerf vague

Indications :

Epilepsies **réfractaires** récusées pour chir d'exérèse

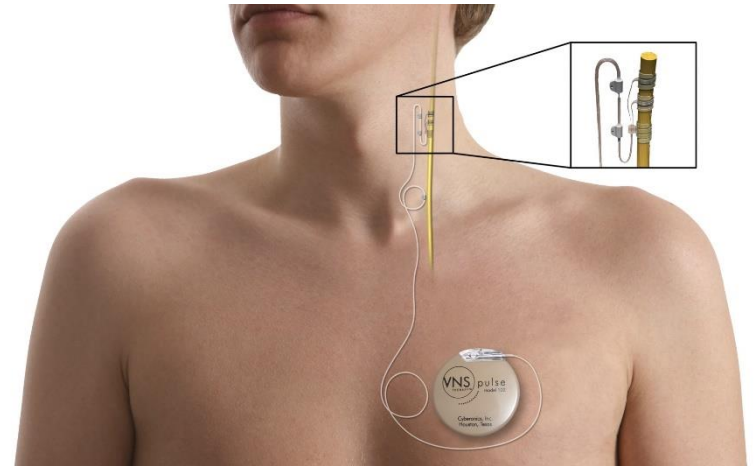
E **généralisées pharmaco-résistantes**

EA réfractaires au traitement

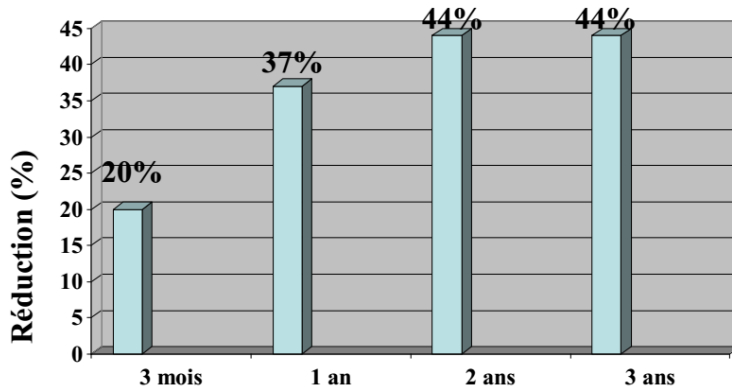
LG si callosotomie non pratiquée



- Efficacité épilepsie **courte durée** évolution
- Efficacité **enfant** > adulte
- Efficacité **EG (LG ++)** > / EPPR
- Efficacité **EP lésionnelle** > E cryptogénique
- Efficacité > **post traumatique et STB**

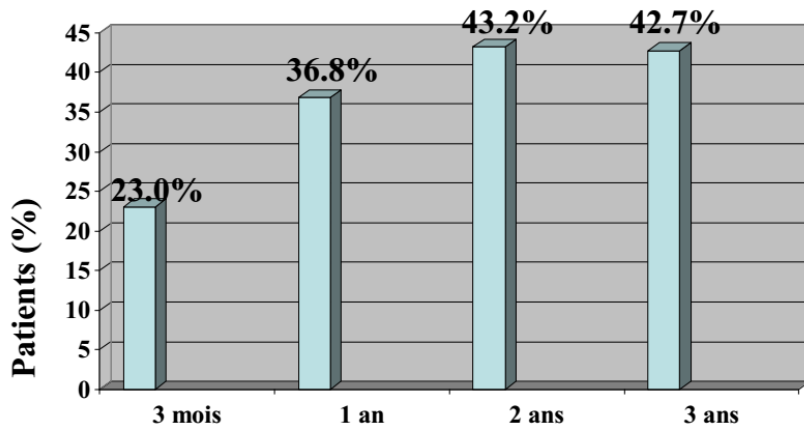


Réduction moyenne de fréquence des crises Etudes randomisées EO1-EO2-EO3-EO4-EO5 (88-96)



Morris GL et Muller WM, 1999

Taux de répondeurs Etudes EO1-EO2-EO3-EO4-EO5 N=440 Patients

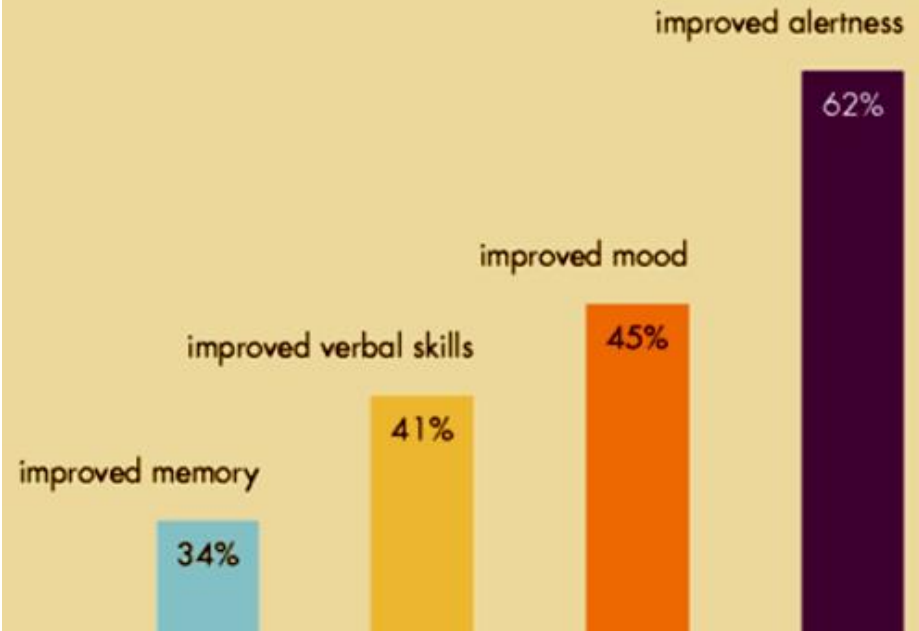


Morris GL et Muller WM, 1999

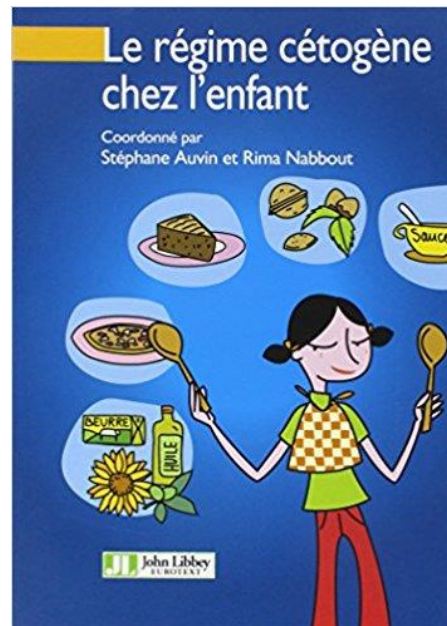
Globalement à 1 an,
50% de répondeurs
Diminution de 40 % de la fq des crises

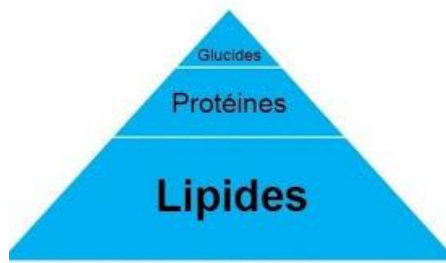
Efficacité croît **avec le temps** (augmente pendant 2,3 ans, palier puis efficacité augmente jusqu'à 8-10 ans) (Elliott et al, epilepsy and behaviour, 2011)ca

Patients experiencing benefits other than seizure control



Régime cétogène





principes

- Régime composé **essentiellement de graisses**, **pauvre en protéines et en hydrate de carbone** (apport $L/(G+P)$ selon un rapport de 3/1 à 4/1 de la ration calorique)
- Couverture de **75% des besoins énergétiques**
- **Restriction liquidienne** (60-75 ml/kg/j)
- Résultats meilleurs **chez jeune enfant entre 1 et 8 ans, pendant 3 mois, au maximum 1 an**, cas d'épilepsie pharmacorésistantes.



VENI
VIDI
REFLECHI



1+1=?

LA PLUS GRAVE MALADIE
DU CERVEAU C'EST DE
REFLÉCHIR.