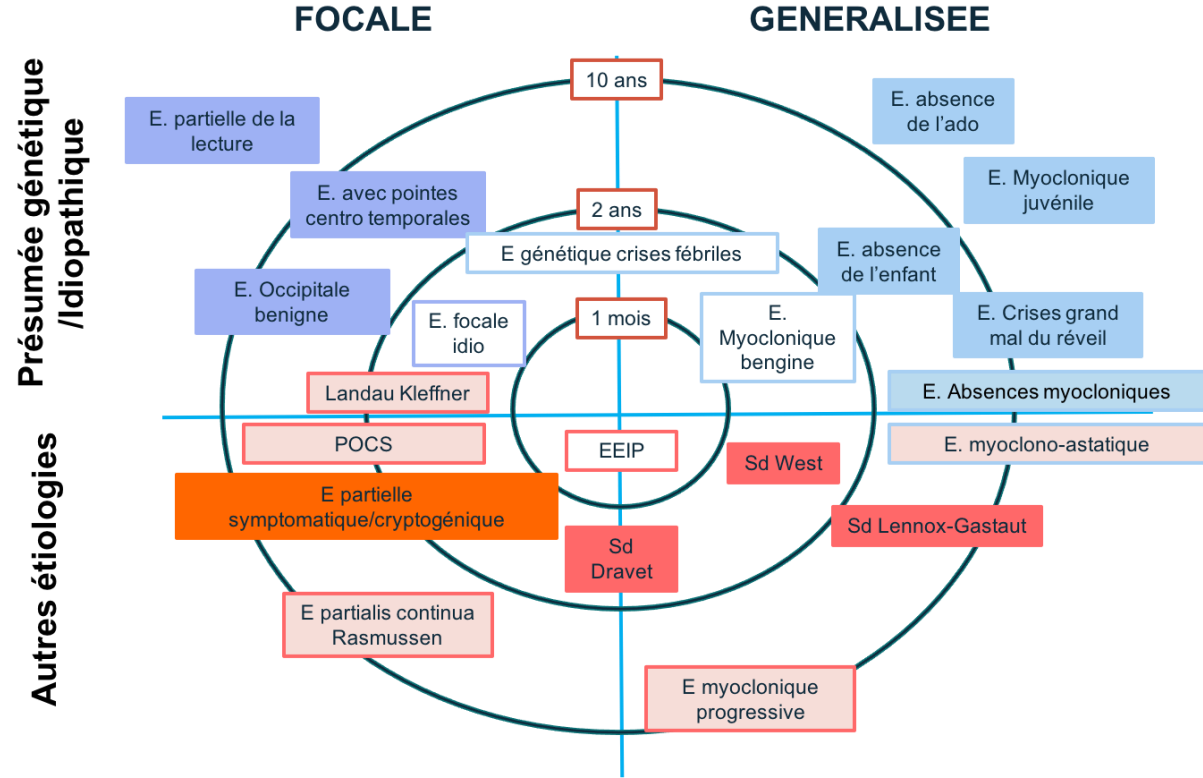
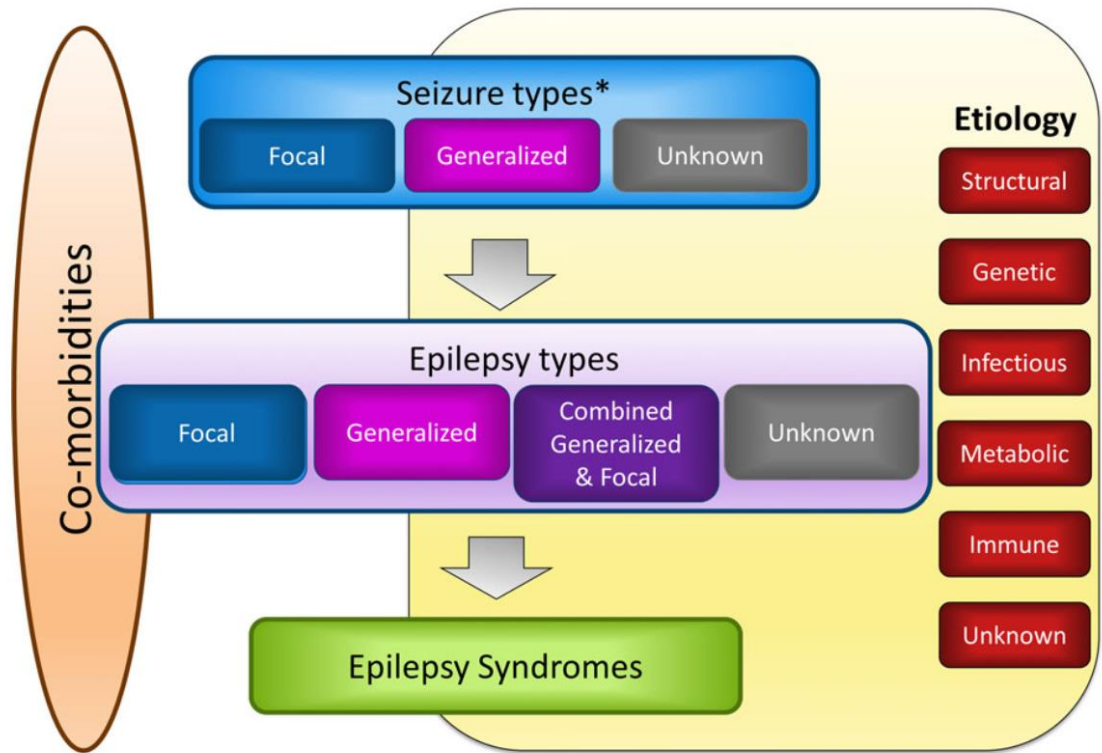


PHARMACORÉSISTANCE ET EPILEPSIES GÉNÉRALISÉES PRÉSUMÉES GÉNÉTIQUES

Pr TYVAERT L
CHU NANCY

Définitions

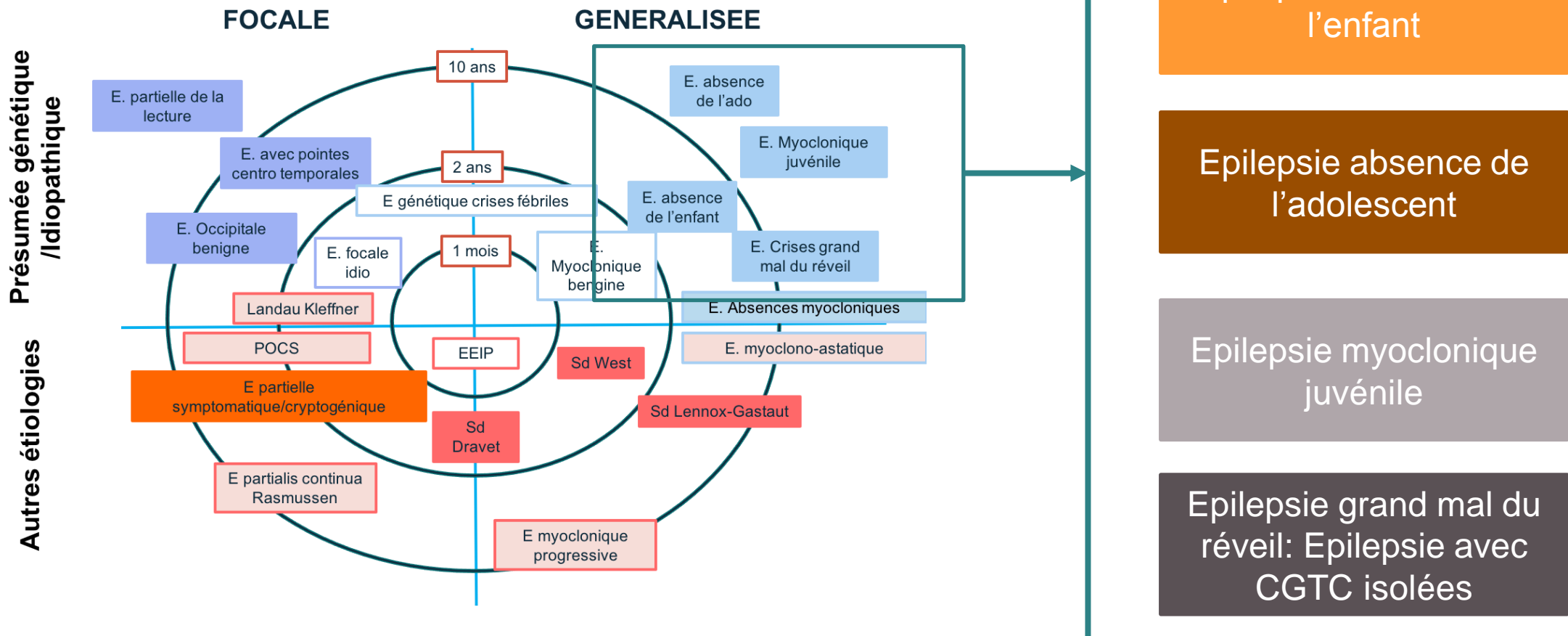
Classification des Epilepsies



Scheffer et al., *Epilepsia* 2017; selon NGuyen

Définitions

Epilepsies généralisées présumées génétiques



Définitions

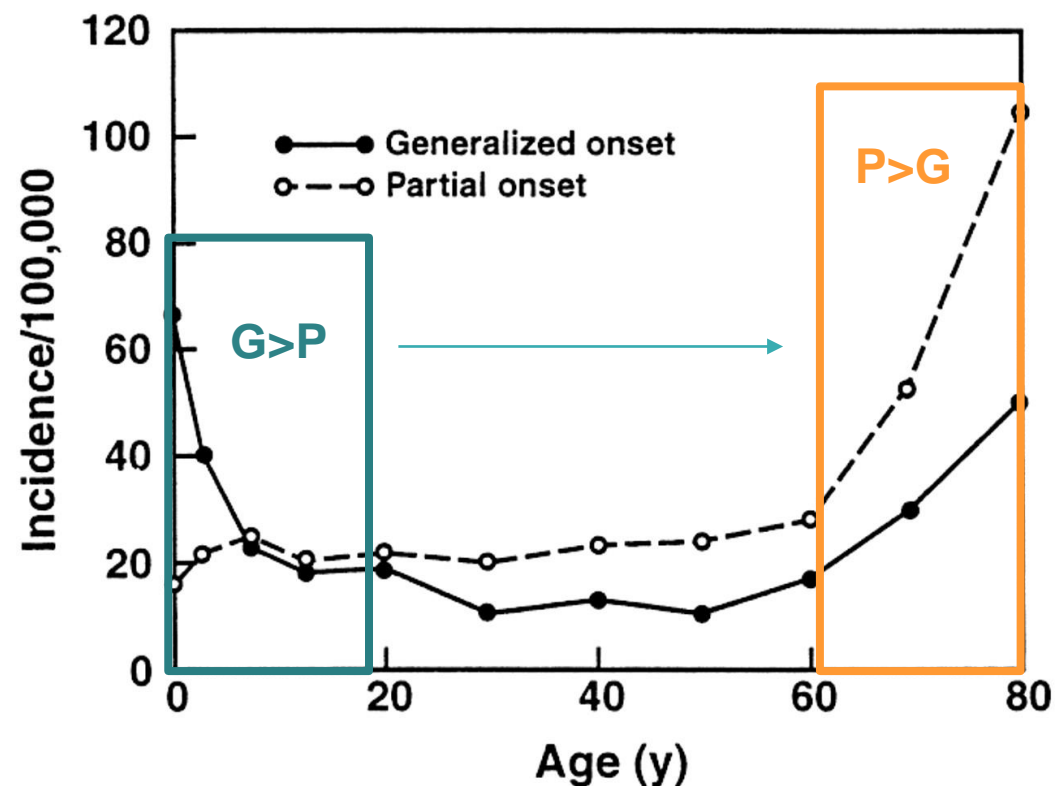
Epidémiologie

❖ Toutes les épilepsies:

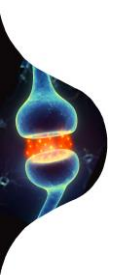
- ❑ 1.8% de la population >18 ans
- ❑ En France:
 - 350 000 à 500 000 résidents français
 - 25000-30000 nouveaux cas/an

❖ Epilepsies généralisées: 40-45%

❖ Epilepsies partielles: 55-60%



Rowan et al., Neurology 1998



Définitions

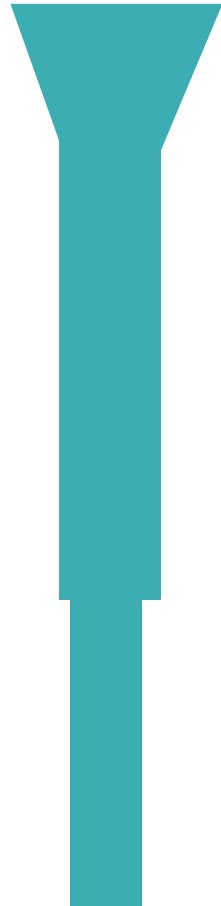
Devenir à long terme

Epilepsie absence de l'enfant

Epilepsie grand mal du réveil: Epilepsie avec CGTC isolées

Epilepsie myoclonique juvénile

Epilepsie absence de l'adolescent



Guérison sans traitement

60%

*Si disparition à la puberté
Si début épilepsie >4 ans
Si pas de CTCG*

15-30%

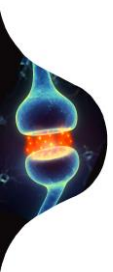
+/-

15-25%

Si pas d'absence associée

10-20%

Seneviratne et al., 2012; Senf et al., 2013; Höfler et al., 2014; Holtkamp et al., 2014; Vorderwülbecke et al., 2017

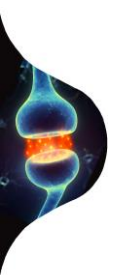


Définitions

Pharmacorésistance

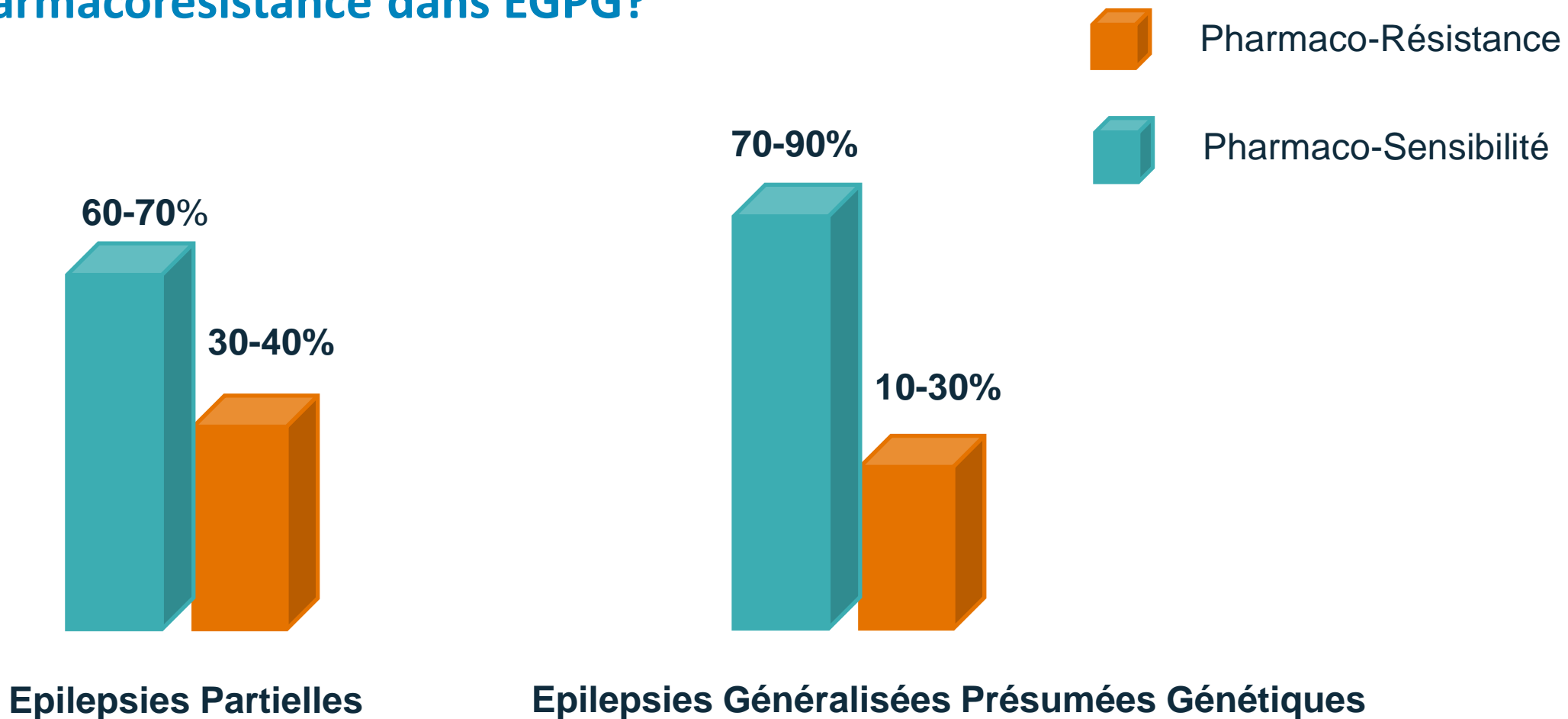
Définition revue en 2010 *Kwan et al., 2010*

- « en dépit de l'utilisation **d'au moins deux substances** appropriées (en considération du syndrome épileptique) seules ou en combinaison, administrées à un dosage et pour une durée adéquats, le patient continue à présenter des crises épileptiques. »



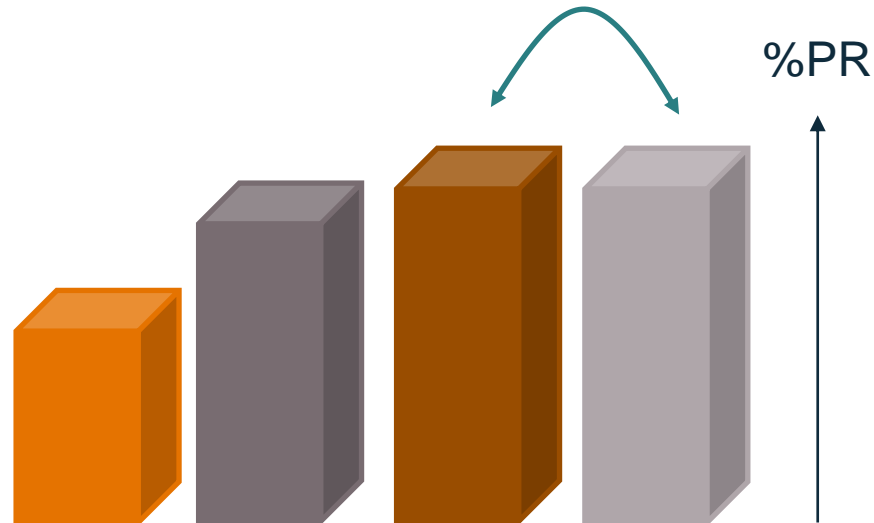
Pharmacorésistance

% de Pharmacorésistance dans EGPG?



Pharmacorésistance

Différence entre les formes d'EGI ?



Holtkamp et al., *ann Neurol* 2014; Senf et al., *Neurology* 2013,

Epilepsie absence de l'enfant

10-20%

Epilepsie grand mal du réveil: Epilepsie avec CGTC isolées

5-30%

Epilepsie absence de l'adolescent

15-40%

Epilepsie myoclonique juvénile

15-40%

Epilepsies Généralisées Idiopathiques

❖ Facteurs pronostiques défavorables

Sémiologie

Absences avec myoclonies
palpébrales
Absences myocloniques

myoclonies, **absences** et
CTCG dans la première
année de EMJ

Début avant 5 ans

Crises fébriles dans l'enfance

Epilepsies Généralisées Idiopathiques



❖ Facteurs pronostiques défavorables

Sémiologie

Absences avec myoclonies palpébrales
Absences myocloniques

myoclonies, **absences** et CTCG dans la première année de EMJ

Début avant 5 ans

Crises fébriles dans l'enfance

Comorbidités

Troubles psychiatriques

Troubles cognitifs

Epilepsies Généralisées Idiopathiques



❖ Facteurs pronostiques défavorables

Sémiologie

Absences avec myoclonies palpébrales
Absences myocloniques

myoclonies, absences et CTCG dans la première année de EMJ

Début avant 5 ans

Crises fébriles dans l'enfance

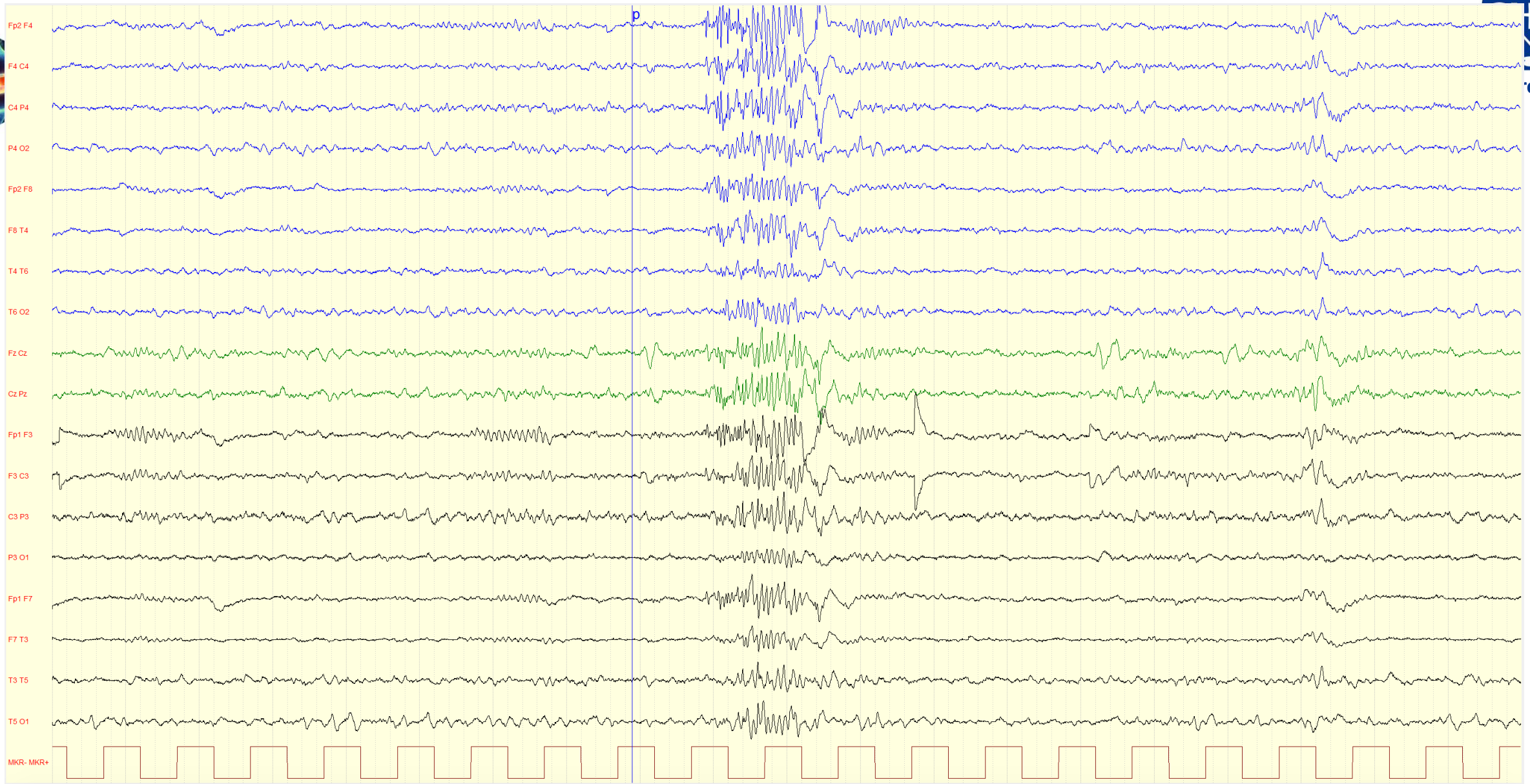
Comorbidités

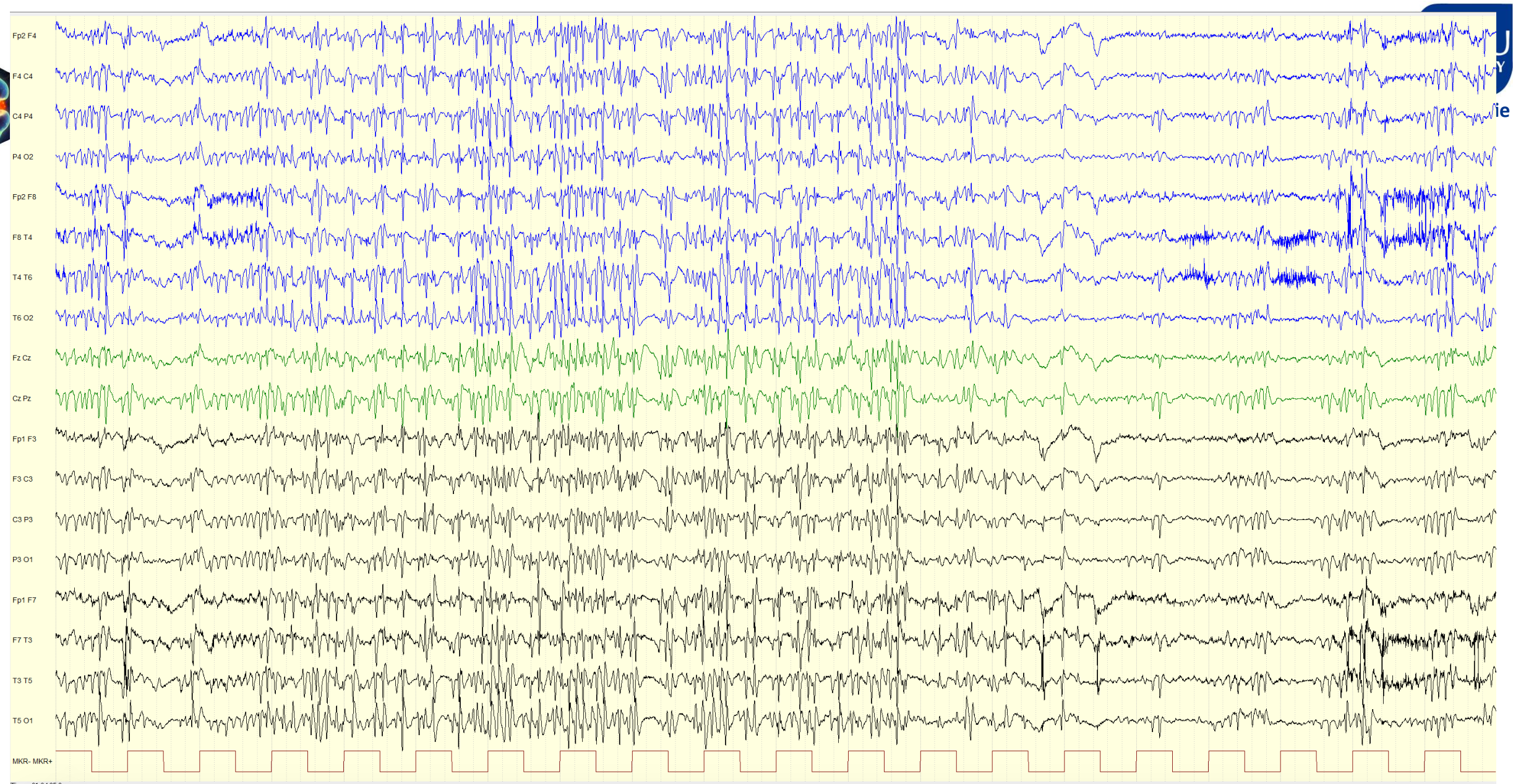
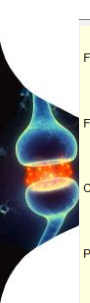
Troubles psychiatriques

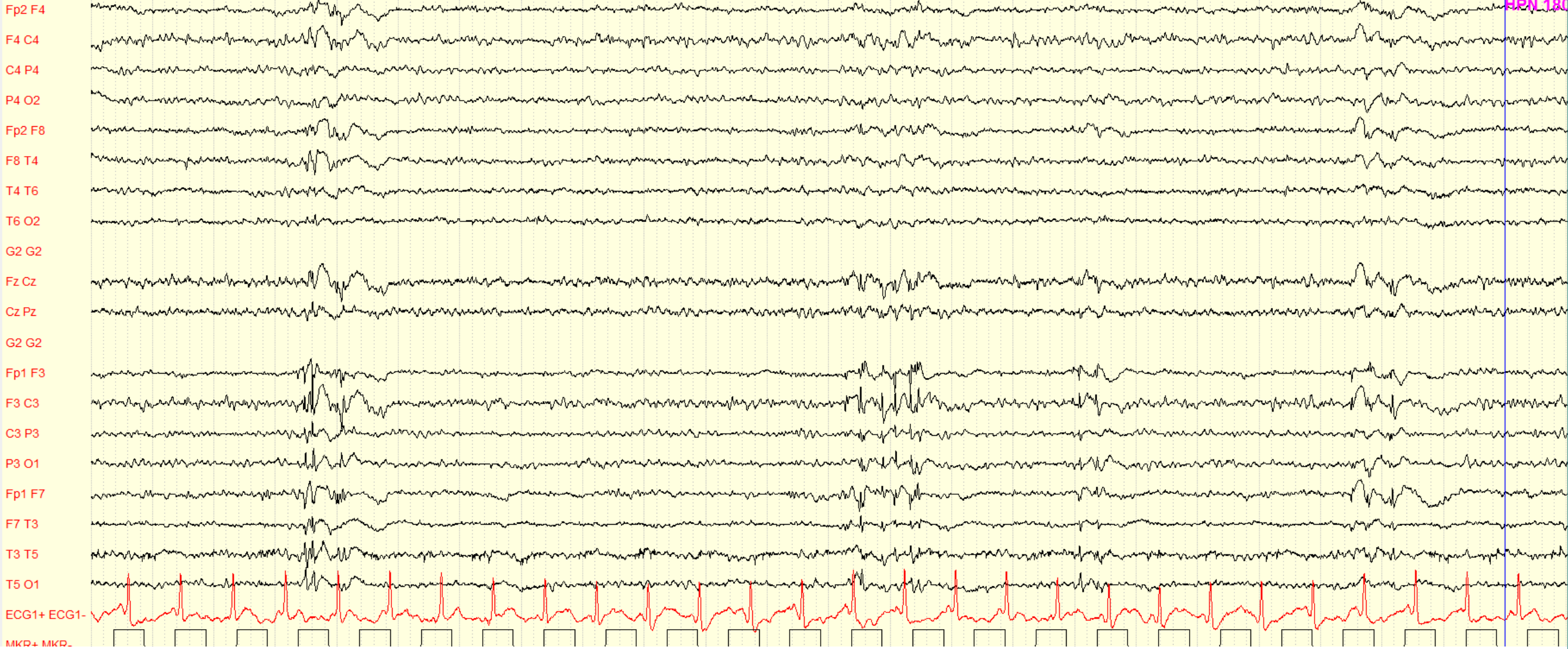
Troubles cognitifs

EEG

Atypies à l'EEG: asymétrie, PPO et décharge de rythmes rapides







Epilepsies Généralisées Idiopathiques



❖ Facteurs pronostiques défavorables

Sémiologie

Absences avec myoclonies palpébrales
Absences myocloniques

myoclonies, absences et CTCG dans la première année de EMJ

Début avant 5 ans

Crises fébriles dans l'enfance

Comorbidités

Troubles psychiatriques

Troubles cognitifs

EEG

Atypies à l'EEG: asymétrie, PPO et décharge de rythmes rapides

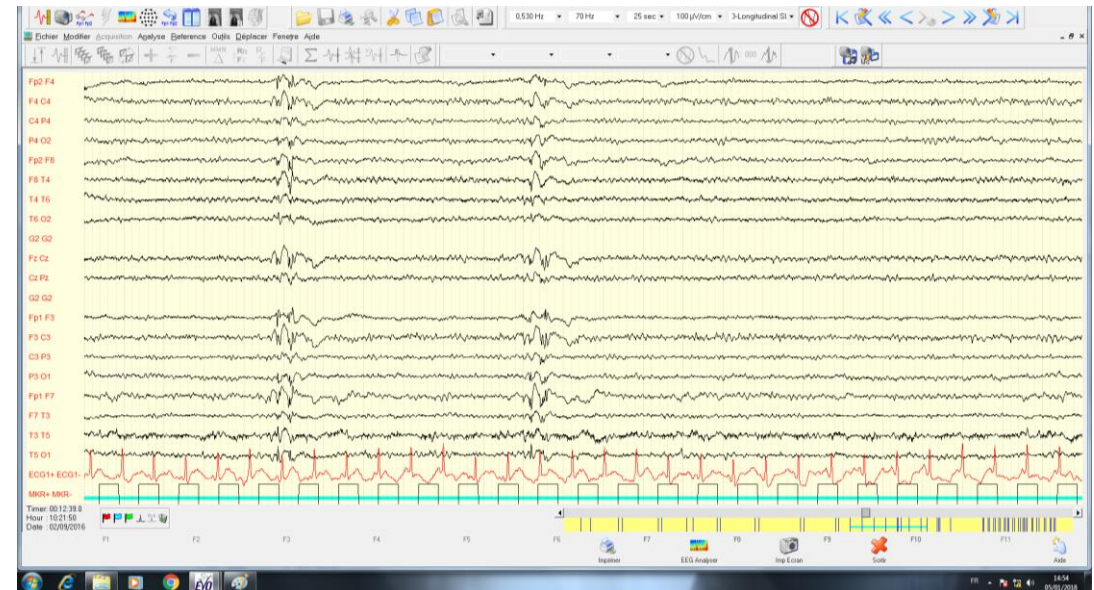
Sexe

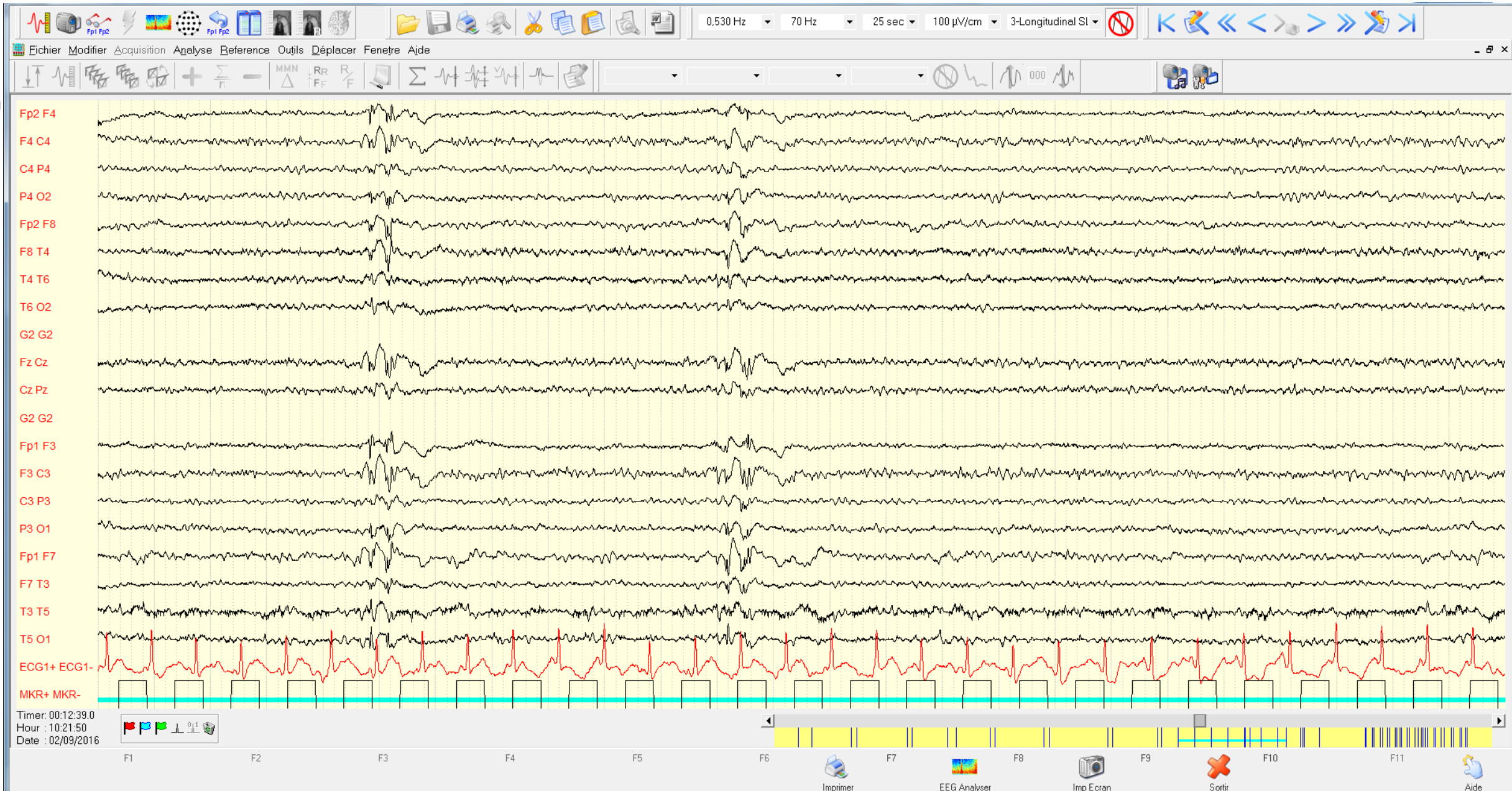
Etre une femme!!!!

CAS CLINIQUE 1

Alice 22 ans

- ❖ En recherche d'emploi, CAP vente
- ❖ Début de la maladie:
 - ❑ 1ere CTCG à 17 ans après une soirée
 - ❑ 2eme crise GTCG 6 mois après le matin au reveil
 - ❑ Myoclonies matinales retrouvées à l'interrogatoire
 - ❑ EEG





CAS CLINIQUE 1



Alice 22 ans

- ❖ En recherche d'emploi, CAP vente
- ❖ Début de la maladie:
 - ❑ 1ere CTCG à 17 ans après une soirée
 - ❑ 2eme crise GTCG 6 mois après le matin au reveil
 - ❑ Myoclonies matinales retrouvées à l'interrogatoire
 - ❑ EEG
- ❖ Diagnostic: Epilepsie myoclonique juvenile
- ❖ Traitement :
 - ❑ Lamotrigine 100 mg/j

CAS CLINIQUE 1

Alice 22 ans

- ❖ Suivi: malgré majoration lamotrigine
 - ❑ Persistance de CTCG tous les 3 mois
 - ❑ Pas de myoclonie



CAS CLINIQUE 1



Alice 22 ans

- ❖ Suivi: malgré majoration lamotrigine
 - ❑ Persistance de CTCG tous les 3 mois
 - ❑ Pas de myoclonie
- ❖ Switch Lamotirigine à Lévétiracétam
 - ❑ Lévétiracétam 1g/j
 - ❑ Appel : majoration des crises et vue aux urgences 3 fois en 1 mois
 - ❑ Traitement augmenté à 2 g/j

CAS CLINIQUE 1



Alice 22 ans

❖ Suivi: malgré majoration lamotrigine

- ❑ Persistance de CTCG tous les 3 mois
- ❑ Pas de myoclonie

❖ Switch Lamotirigine à Lévétiracétam

- ❑ Lévétiracétam 1g/j
- ❑ Appel : majoration des crises: vue aux urgences 3 fois en 1 mois
- ❑ Traitement augmenté à 2 g/j

❖ Appel du medecin traitant

- ❑ Ne sort plus de chez elle
- ❑ Myoclonies et CTCG régulières
- ❑ CTCG au supermarché près de chez elle encore la veille
- ❑ Mise sous BZD (Clobazam) 5 mg x3 depuis passage des urgences il y a 1 semaine
- ❑ Famille inquiète +++

CAS CLINIQUE 1



Alice 22 ans

❖ CS en urgence:

❑ Description des crises par la famille:

- Elle crie puis tombe et fait des mouvements des jambes et des bras surtout à droite au début
- Les yeux se retournent, elle bave et gémit, respiration bruyante
- Ça dure longtemps peut-être 10-15 min parfois plus
- Après elle reste comme endormie pendant 1h
- Et elle est souillée

❑ Au moins une par semaine

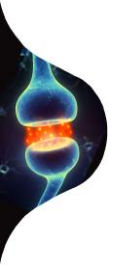
❑ Avant c'était au réveil maintenant en journée

❑ Ne peut plus rien faire car se fait mal en tombant:

- Plaie de l'arcade sourcilière
- Ecchymoses

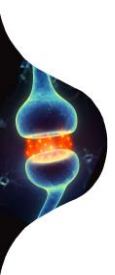
❑ Elle prend:

- Levetiracetam 2 g/jour et Clobazam 5mg x3/j



Pharmacorésistance?





Pharmacorésistance?



Observance



Hygiène de vie

Veille/sommeil

Exposition F+

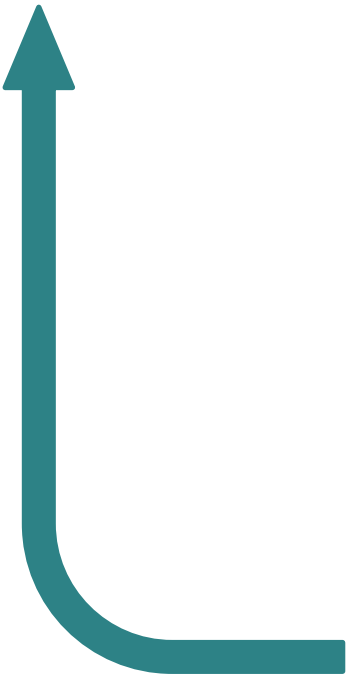
Prise de toxiques

Erreur diagnostique

Malaises non épileptiques

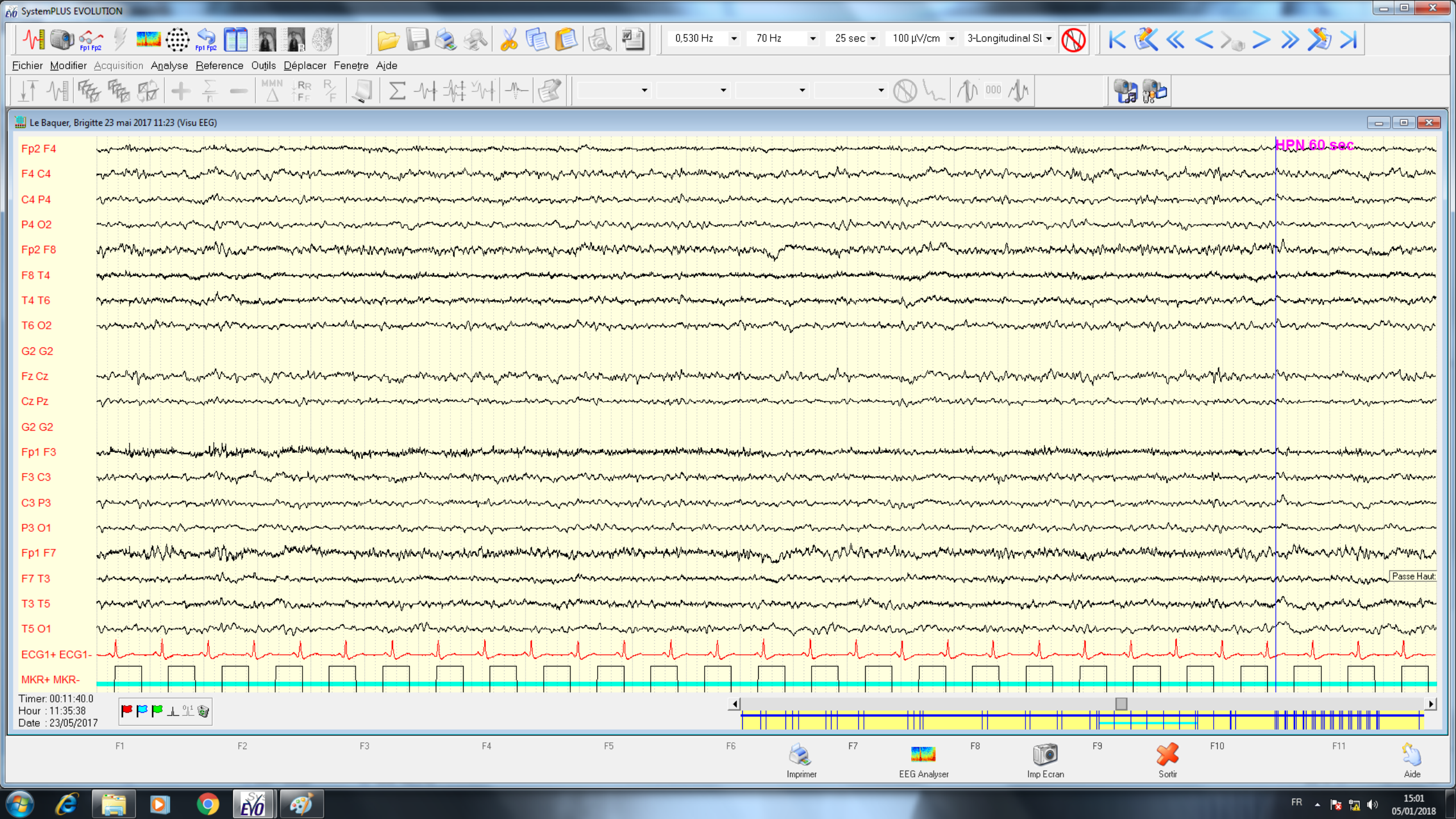
CPNE

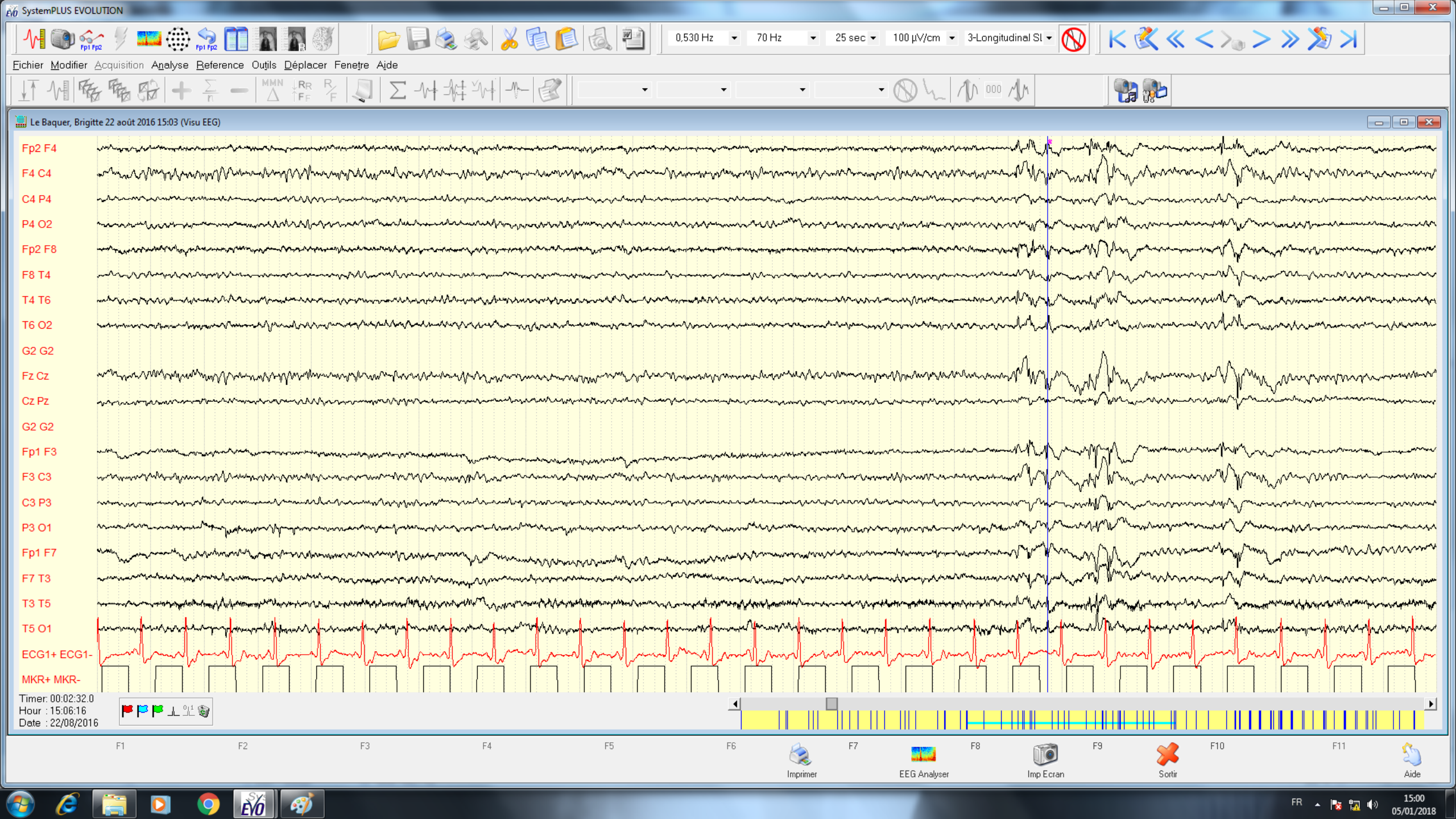
Erreur/doute syndromique

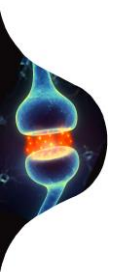


Tolérance

**Vidéo de la patiente faite par la famille
Enregistrement video-EEG de 24h**







Vidéo de Crise psychogène non épileptique

Crise psychogène non épileptique



Diagnostic positif

- Contexte
 - Devant public
 - ATCD abus sexuel, conflit familial
 - Personnalité histrionique, bénéfices secondaires
- Absence de véritable perte de connaissance
 - difficile à affirmer
 - test de la chute du bras
 - Résistance à l'ouverture des yeux
- Perte de connaissance très prolongée
- Mouvements des membres anarchiques
 - Mouvements de tête d'un côté et de l'autre (mouvement de dénégation),
 - Mouvements du bassin
 - Opisthotonos
 - Pas de séquences tonique-clonique habituelle...
 - Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant,
- Pas de blessure, pas de perte d'urine (mais pas toujours!)

**Association possible avec épilepsie
Intérêt de la vidéo EEG +++**



Pharmacorésistance?

Observance



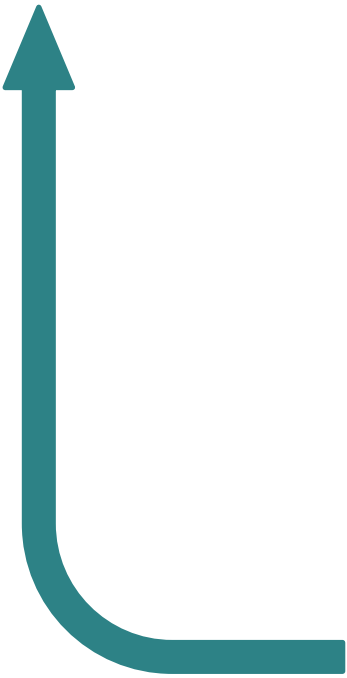
Hygiène de vie

Veille/sommeil

Exposition F+

Prise de toxiques

Tolérance

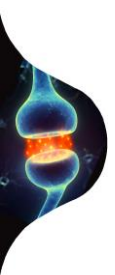


Erreur diagnostique

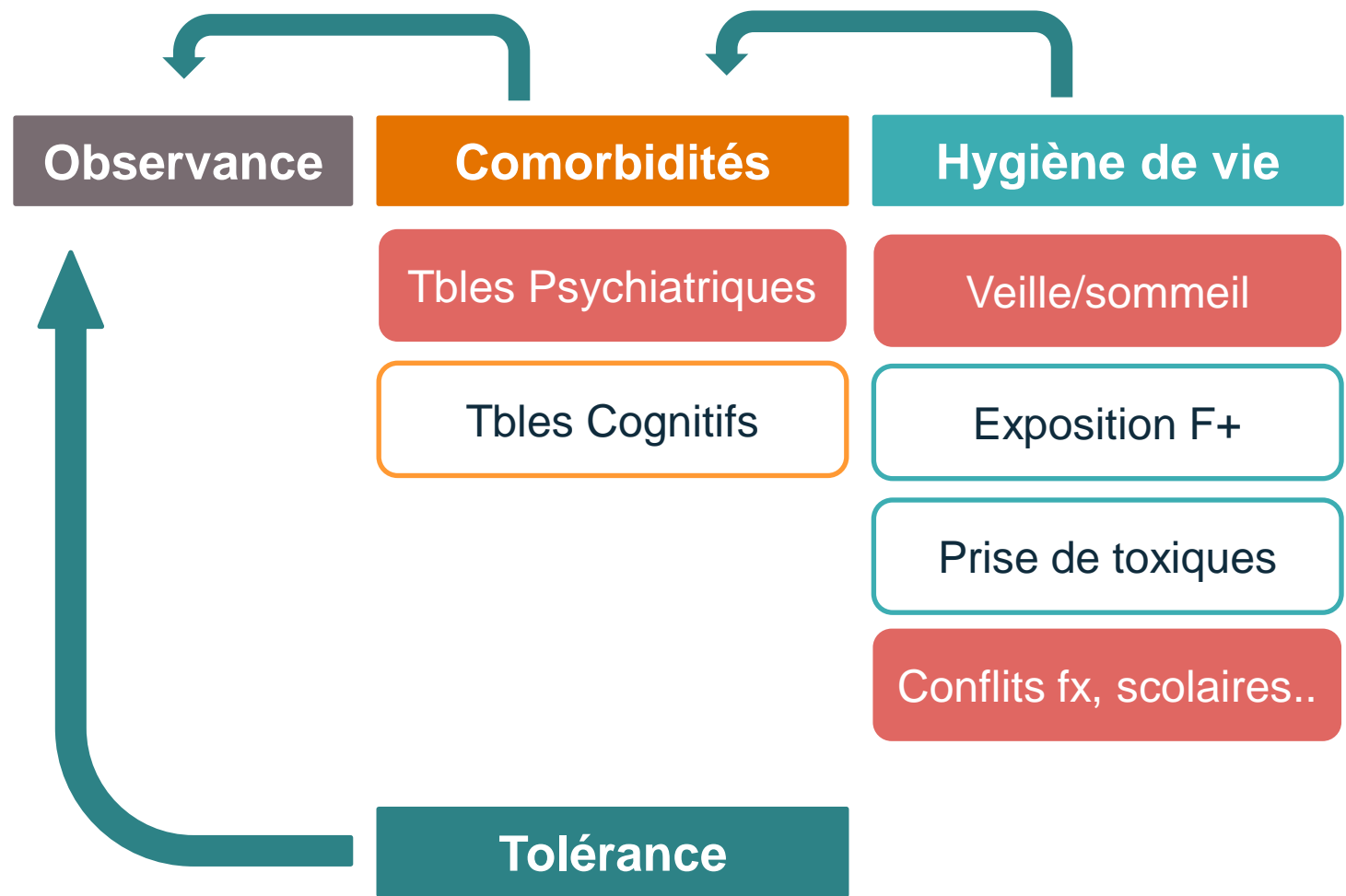
Malaises non épileptiques

CPNE

Erreur/doute syndromique



Pharmacorésistance?



- Erreur diagnostique
- Malaises non épileptiques
- CPNE
- Erreur/doute syndromique

CAS CLINIQUE 1

Alice 22 ans

❖ Diagnostic de CPNE associée à EMJ

- ❑ Annonce diagnostique patiente et entourage
- ❑ Prise en charge psychologique par TCC
- ❑ Mise en place d'un IRS
- ❑ Diminution progressive des antiépileptiques

❖ Proposition d'un projet professionnel au sein structure médicosociale

- MDPH
- La Teppe, Tain l'hermitage
- Toul Ar C'hoat

❖ Revue à 3 mois

- ❑ Nette diminution de la fréquence des crises
- ❑ Distinction des CPNEs et crises de nature épileptique.



Cas Clinique N°2

Mr D, 67 ans



❖ ATCD:

- ❑ Épilepsie absence de l'adolescent debut à 13 ans
 - Absences
 - Rares CTCG
- ❑ Traitée par Acide Valproïque chrono 1000 mg/j

- ❑ Toujours sous traitement depuis
 - Absence de crise depuis 35 ans



Cas Clinique N°2

Mr D, 67 ans



❖ ATCD:

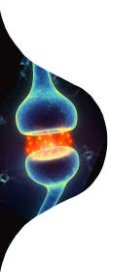
- ❑ Épilepsie absence de l'adolescent debut à 13 ans
 - Absences
 - Rares CTCG
- ❑ Traitée par Acide Valproïque chrono 500 mg/j
- ❑ Toujours sous traitement depuis
- ❑ Absence de crise depuis 35 ans

❖ Depuis 1 an:

- ❑ Réapparition d'absences et périodes confusionnelles
- ❑ Introduction lamotrigine par MT

❖ Aux urgences

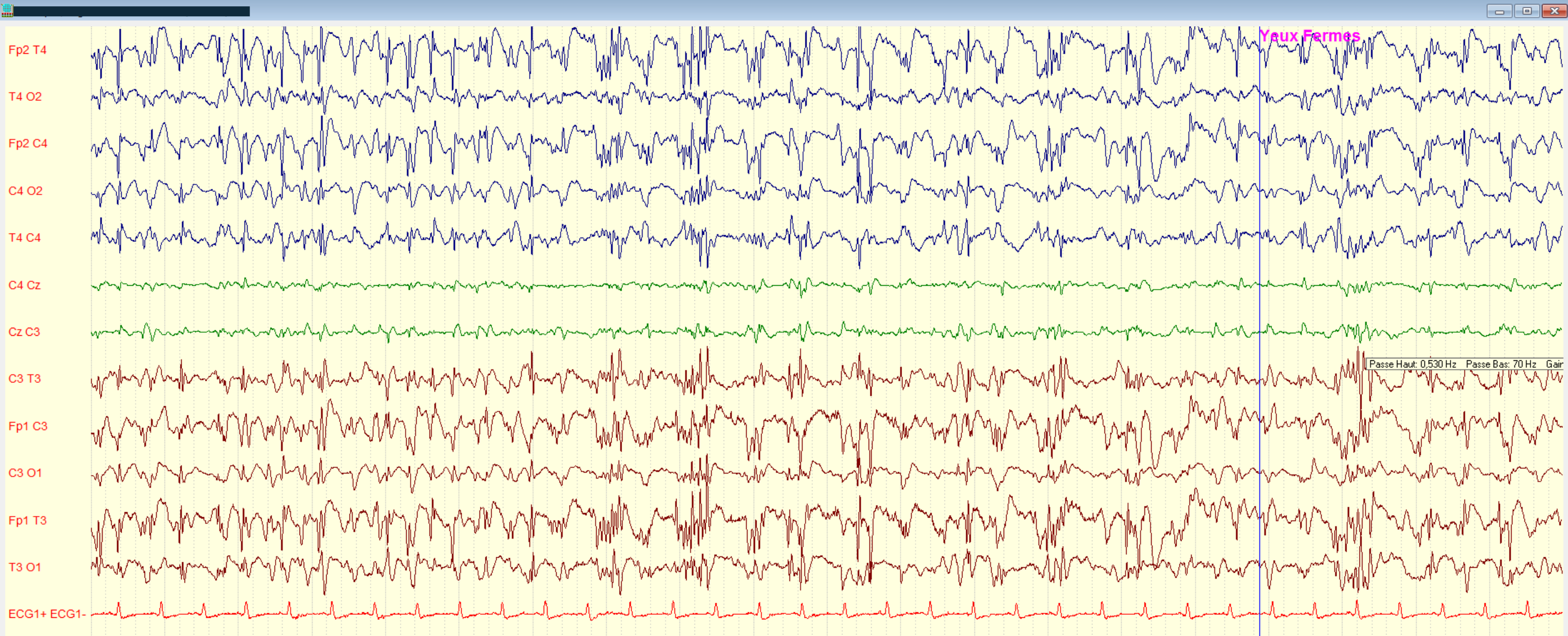
- ❑ Confus depuis 48h
- ❑ Bilan biologique normal (ammoniémie N)
- ❑ Observance parfaite



Video : syndrome confusionnel chez sujet age

0.530 Hz 70 Hz 20 sec 150 µV/cm 1-Orientation Ma

Fichier Modifier Acquisition Analyse Reference Outils Déplacer Fenêtre Aide

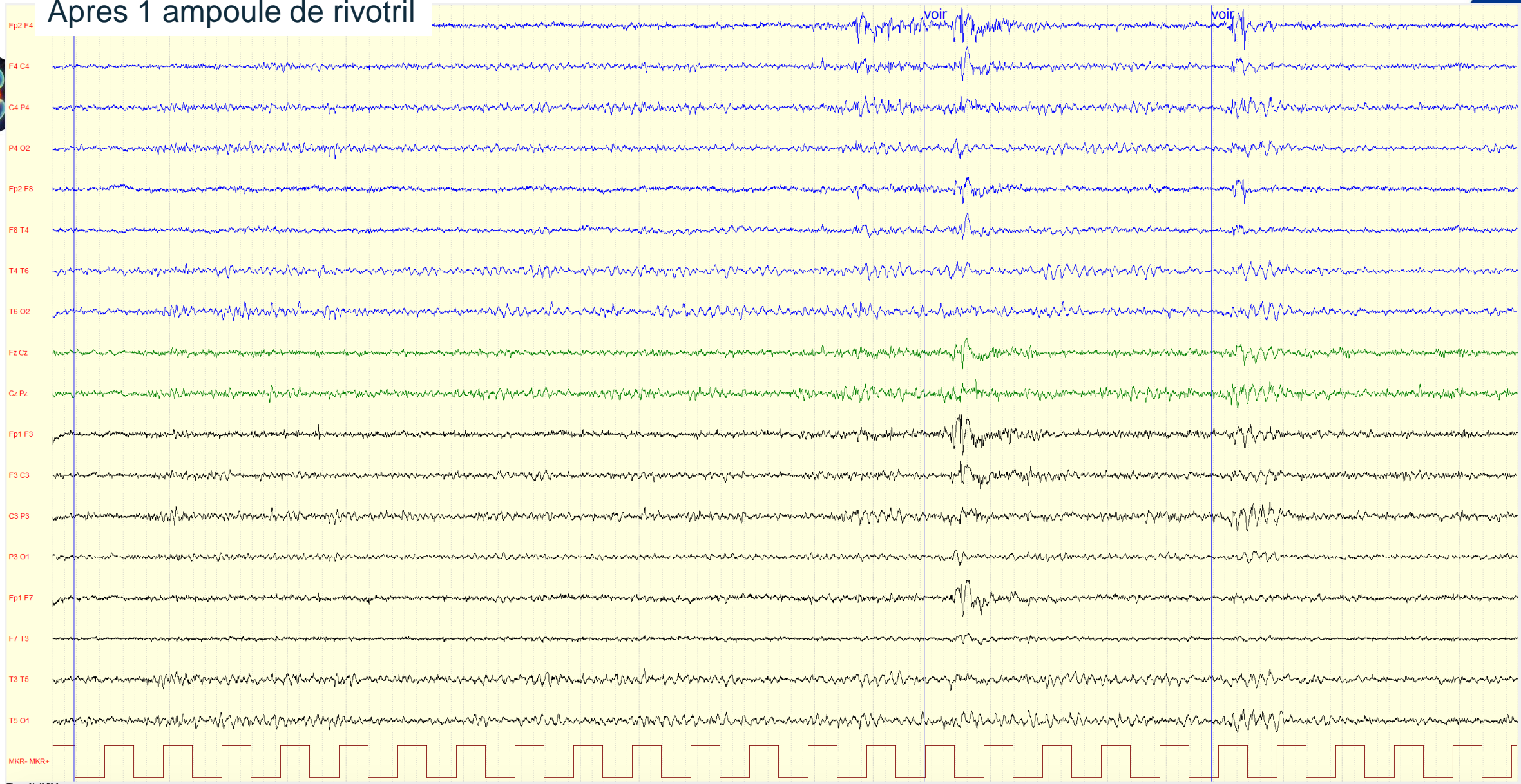


Timer: 00:02:30.0
 Hour : 15:22:42
 Date : 17/03/2016

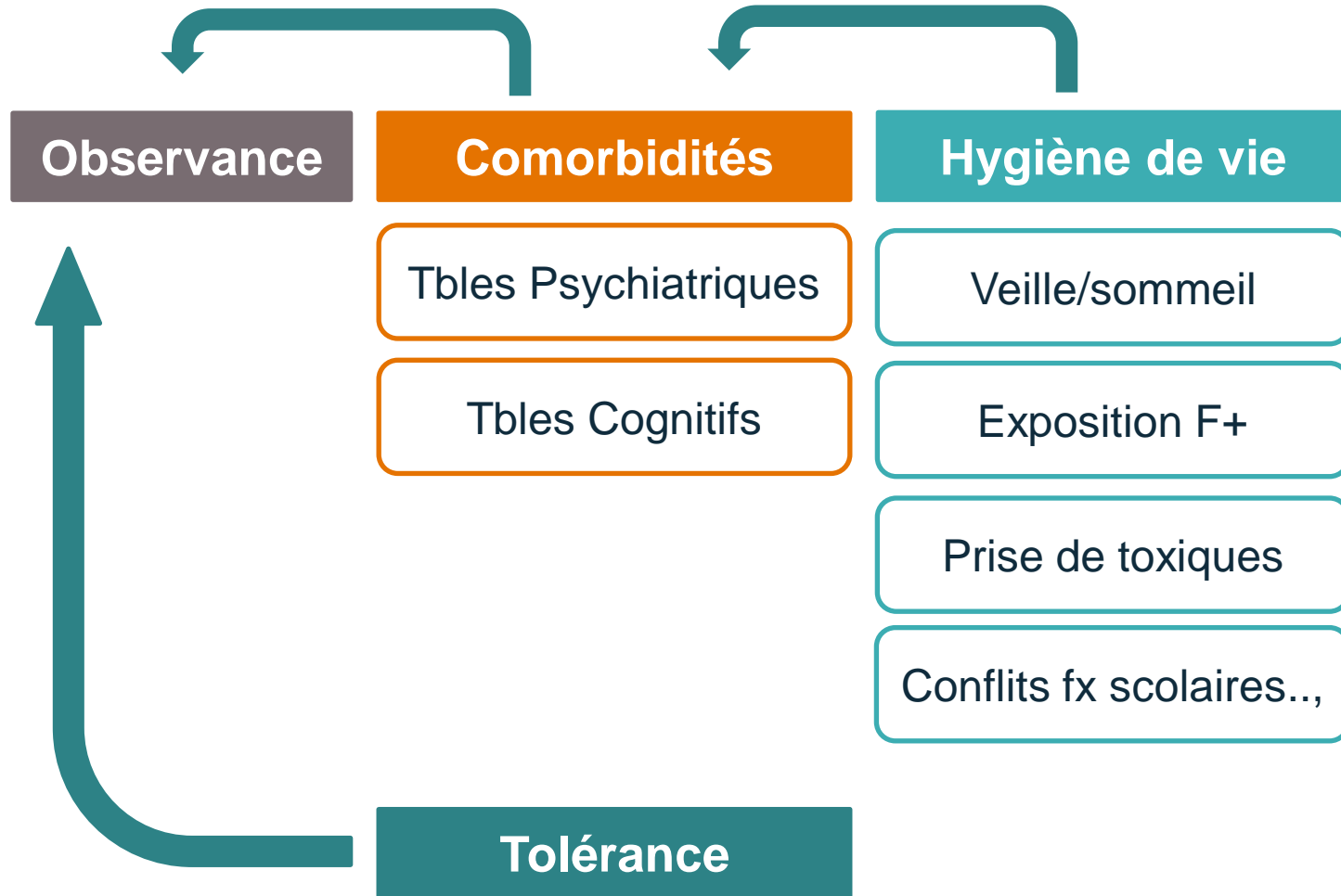
F1 F2 F3 F4 F5 F6 F7 F8 F9 F10 F11

Imprimer EEG Analyseur Imp Ecran Sortir Aide

Après 1 ampoule de rivotril



Pharmacorésistance?



Erreur
diagnostique

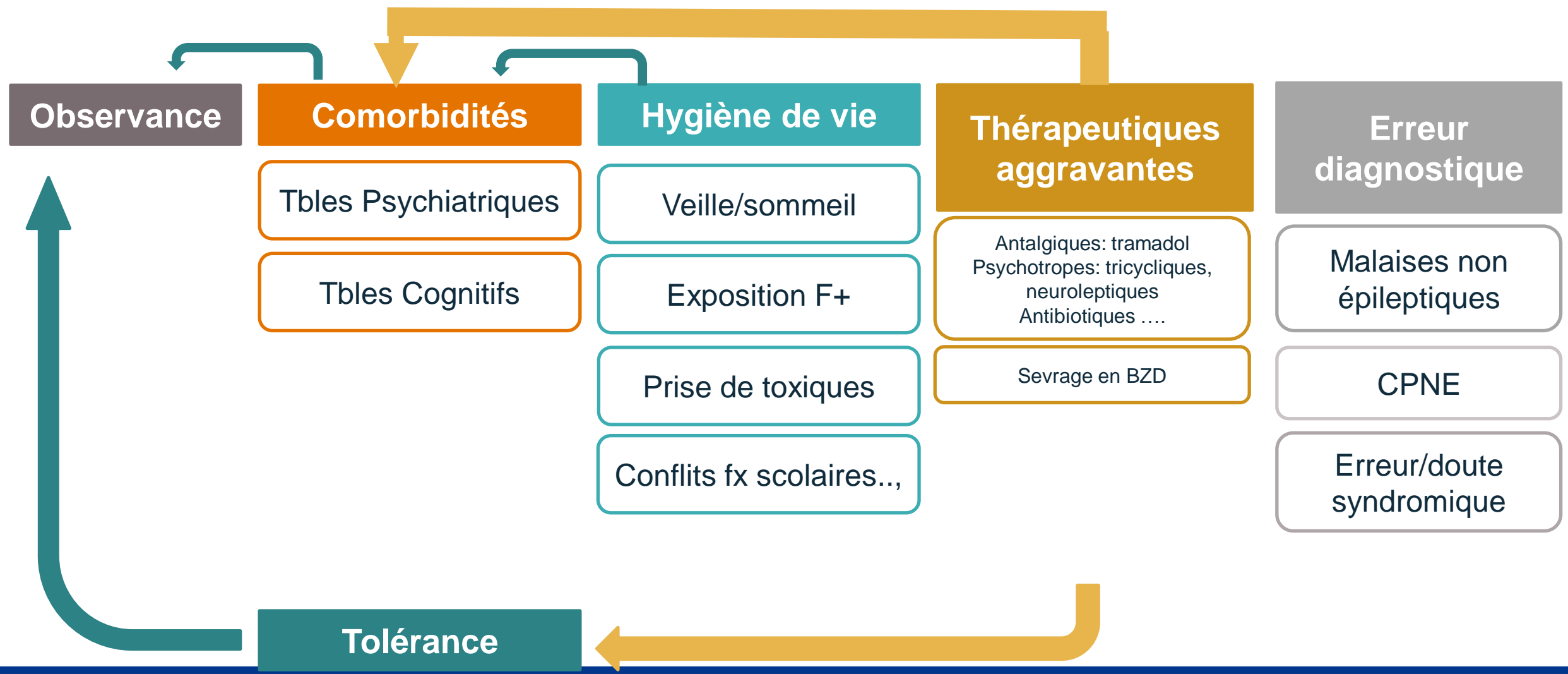
Malaises non
épileptiques

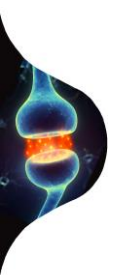
CPNE

Erreur/doute
syndromique

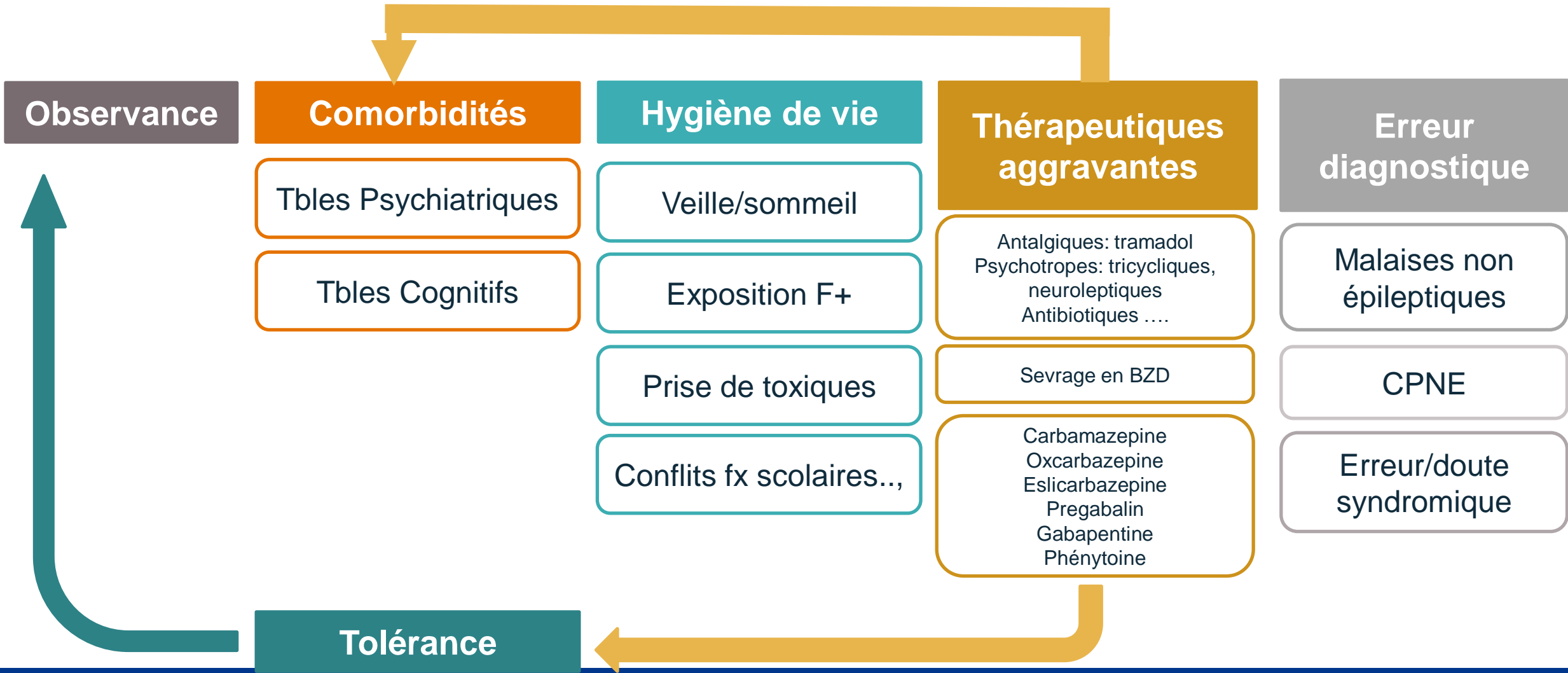


Pharmacorésistance?





Pharmacorésistance?



Tolérance



Cas Clinique N°2

Mr D, 67 ans

❖ Enquête sur ordonnance

- ❑ Acide Valproïque chrono 500 mg 2x/j
- ❑ Lamorigine 50 mg/j
- ❑ Aspirine 75 mg 1/j
- ❑ Eupressyl 60 mg 1 /j
- ❑ Omeprazole 20 mg le soir 1/j
- ❑ Simvastatine 20 mg
- ❑ Prégabaline 50 mg x2/j



Brain Advance Access published March 2, 2006

Brain (2006) Page 1 of 12

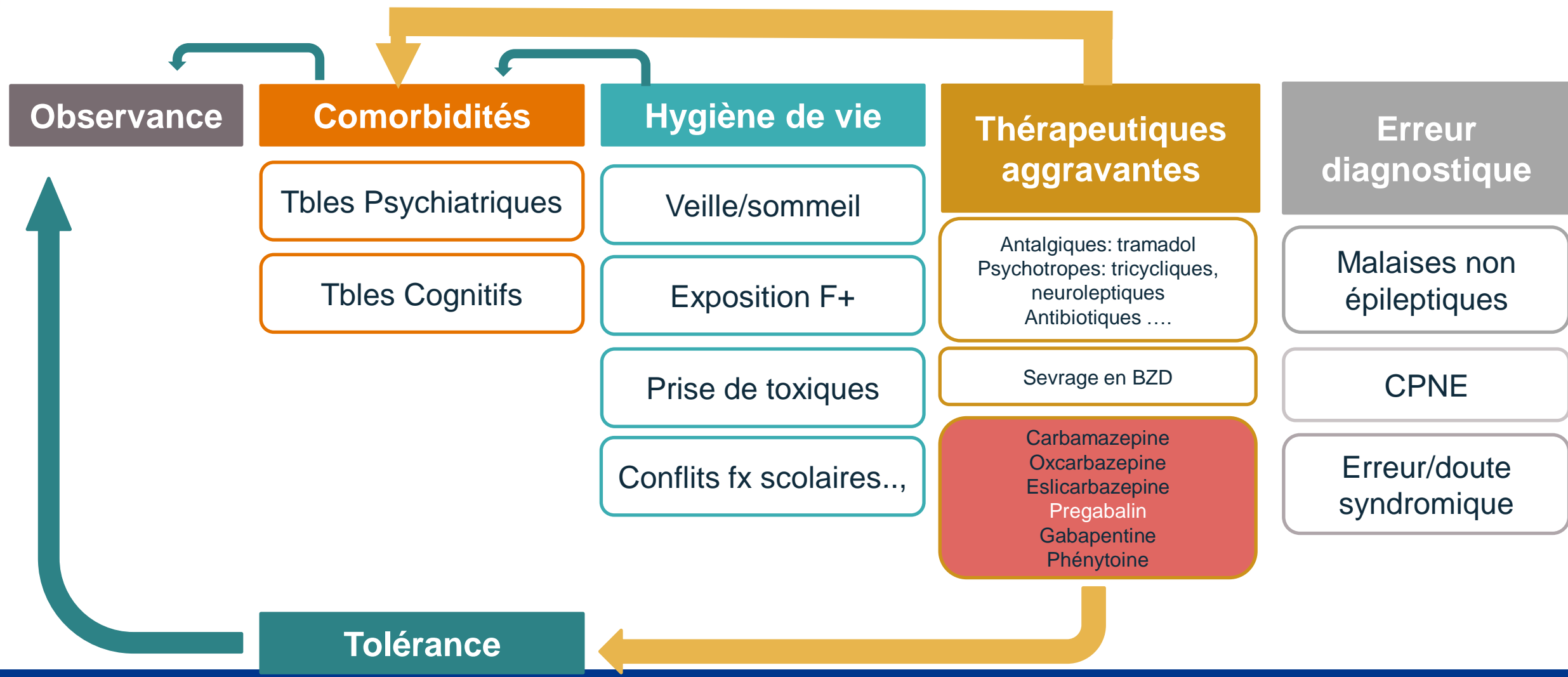
Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy

Pierre Thomas,¹ Luc Valton² and Pierre Genton³

¹Unité Fonctionnelle EEG-Epileptologie, Service de Neurologie, Hôpital Pasteur, Nice, ²Unité d'Epileptologie, Service de Neurologie, Hôpital Rangueil, Toulouse and ³Centre Saint Paul-Hôpital Henri Gastaut, Marseilles, France



Pharmacorésistance?





Cas Clinique N°2



Mr D, 67 ans

❖ Enquête sur ordonnance

- ❑ Acide Valproïque chrono 500 mg 2x/j
- ❑ Lamotrigine 50 mg/j
- ❑ Aspirine 75 mg 1/j
- ❑ Eupressyl 60 mg 1 /j
- ❑ Omeprazole 20 mg le soir 1/j
- ❑ Simvastatine 20 mg
- ❑ Lyrica 50 mg x2/j

❖ Arrêt progressif du Lyrica

- ❑ Normalisation de l'EEG

Cas Clinique N°2



Mr D, 67 ans

❖ Enquête sur ordonnance

- ❑ Acide Valproïque chrono 500 mg 2x/j
- ❑ Aspirine 75 mg 1/j
- ❑ Eupressyl 60 mg 1 /j
- ❑ Omeprazole 20 mg le soir 1/j
- ❑ Simvastatine 20 mg
- ❑ Lyrica 50 mg x2/j

❖ Arrêt progressif du Lyrica

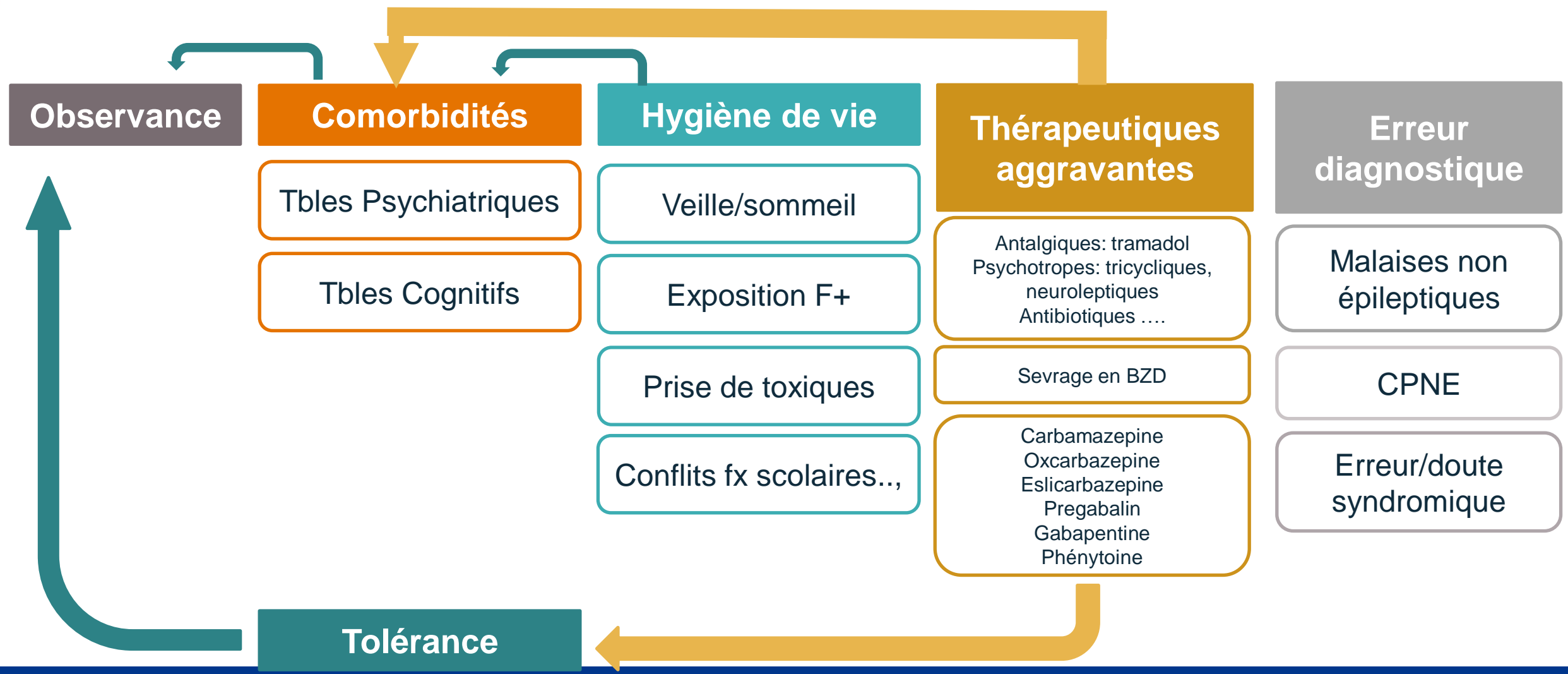
- ❑ Normalisation de l'EEG

❖ 2 ans plus tard rechute

- ❑ Syndrome confusionnel
- ❑ EMENC
- ❑ Pas d'erreur de traitement



Pharmacorésistance?





Cas Clinique N°2

Comorbidités

❖ FDR cardiovasculaire

- ❑ ATCD IDM
- ❑ HTA
- ❑ Hypercholestérolémie
- ❑ Ancien fumeur

❖ Son épouse:

- ❑ Ronchopathie +++

❖ Lui:

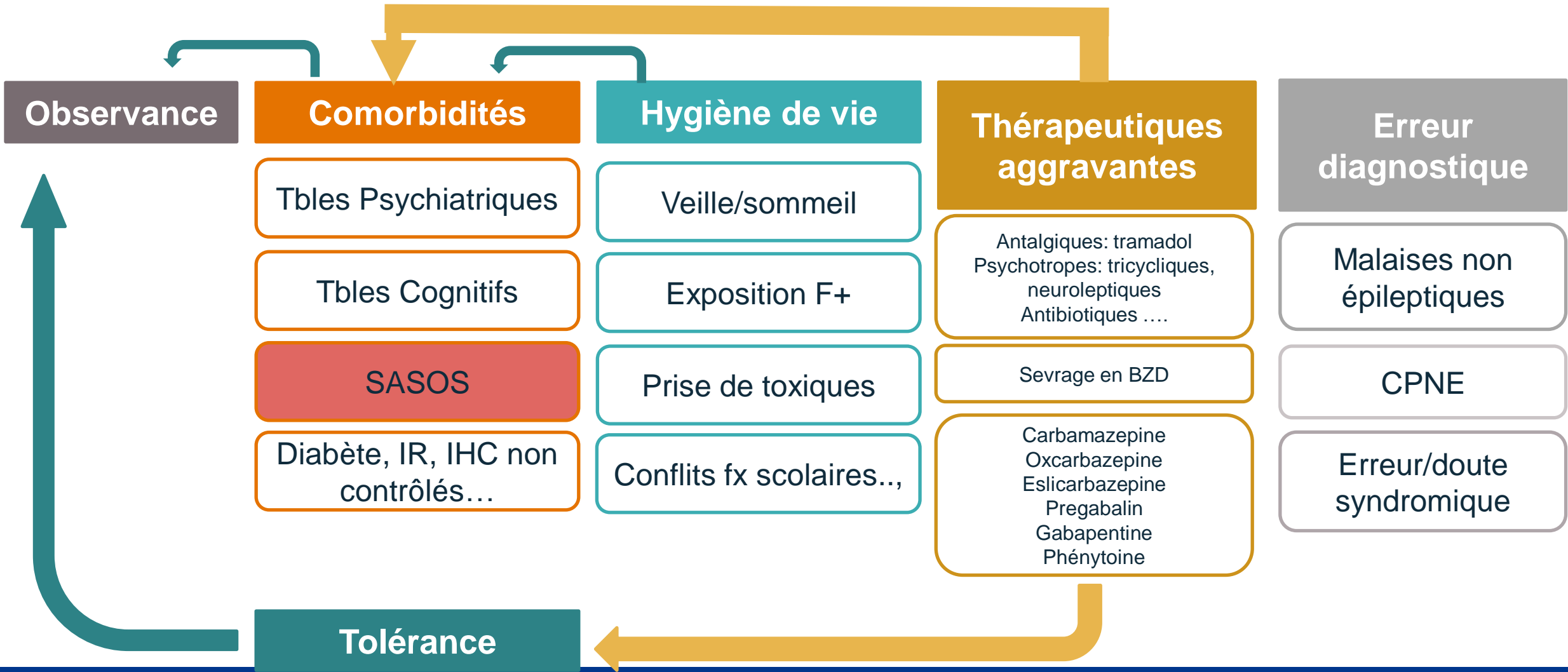
- ❑ Réveils nocturnes fréquents
- ❑ Nycturie
- ❑ Somnolence diurne excessive

PSG: SAOS sévère 55 A/H



CPAP: disparition des absences

Pharmacorésistance?

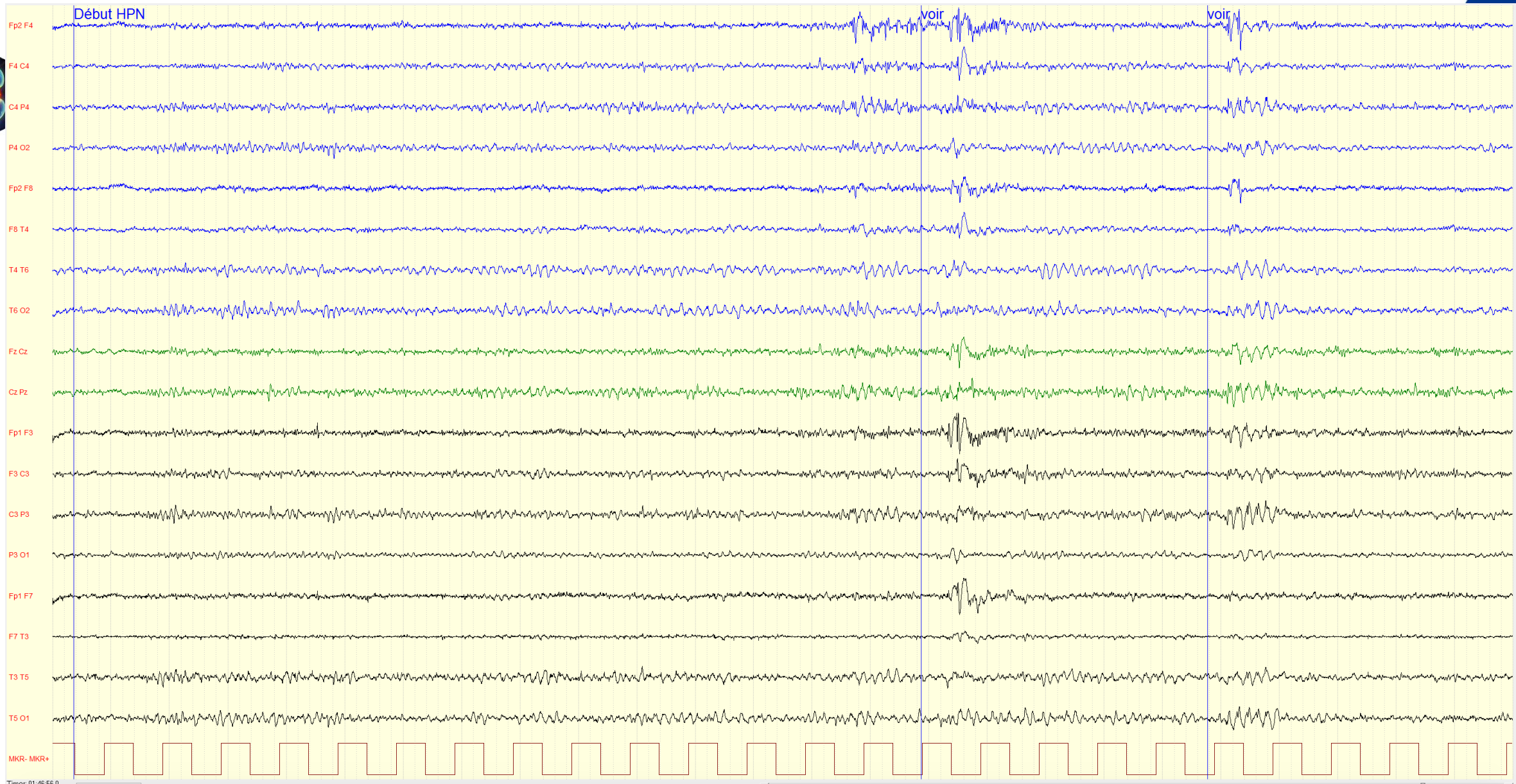
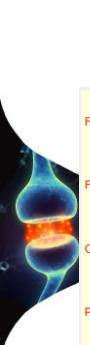


Cas Clinique N°3



Solène, 21 ans

- ❖ ATCD: Surdité dépistée à 4 ans
- ❖ Début épilepsie:
 - 12 ans: en jouant au YOYO lumineux CCG
 - Puis depuis sous dépakine 1500 mg
 - Myoclonies



Cas Clinique N°3

Evolution

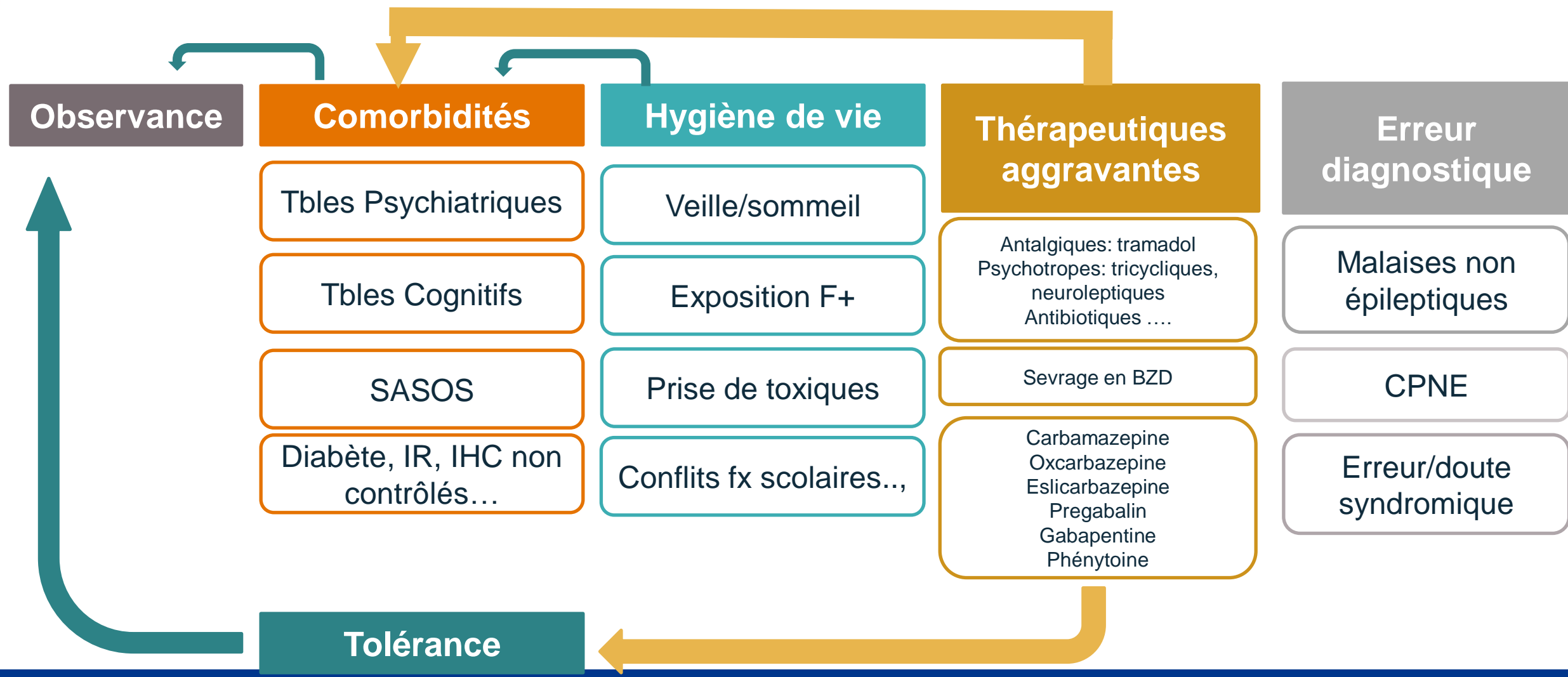
- ❖ Association VPA 1500 mg CBZ 20 mg par jour
 - ❑ Myoclonies importantes
 - ❑ Apparition d'un tremblement sous VPA

- ❖ Association VPA 1000 mg, LVT 2000 mg/j, CBZ 15 mg/j
 - ❑ Amélioration fréquence des myoclonies

- ❖ Tolérance modérée Keppra
 - ❑ Persistance de myoclonies



Pharmacorésistance?



Cas Clinique N°3

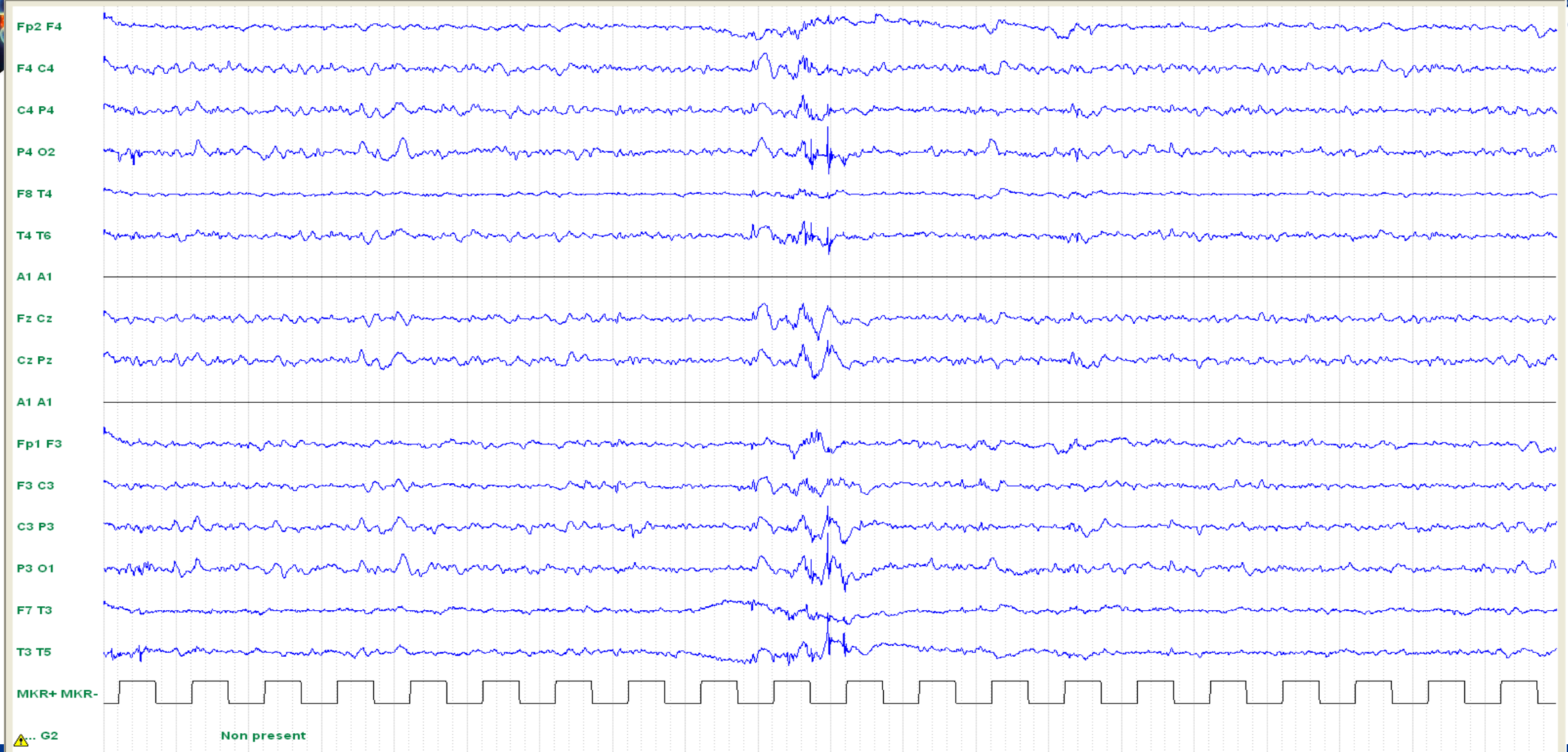
Evolution

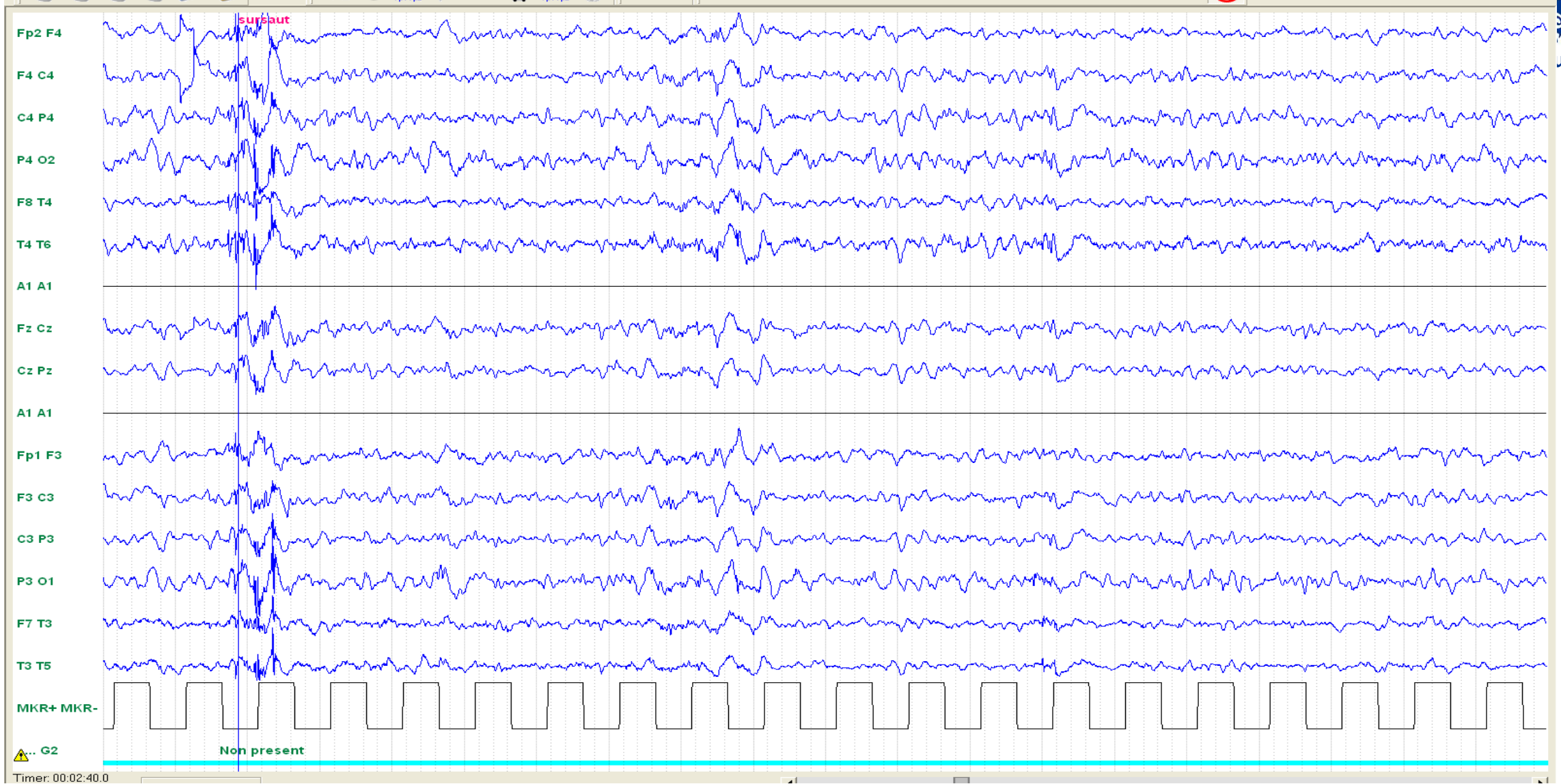
- ❖ Association dépakine 1500 mg urbanyl 20 mg
 - ❑ Myoclonies importantes
 - ❑ Apparition d'un tremblement sous dépakine
- ❖ Association dépakine 1000 mg, Keppra 2000 mg/j, urbanyl 15 mg/j
 - ❑ Amélioration fréquence des absence et des myoclonies
- ❖ Tolérance modérée Keppra

Vidéo: abondantes myoclonies segmentaires proximales, à caractère réflexe

❖ Progressivement

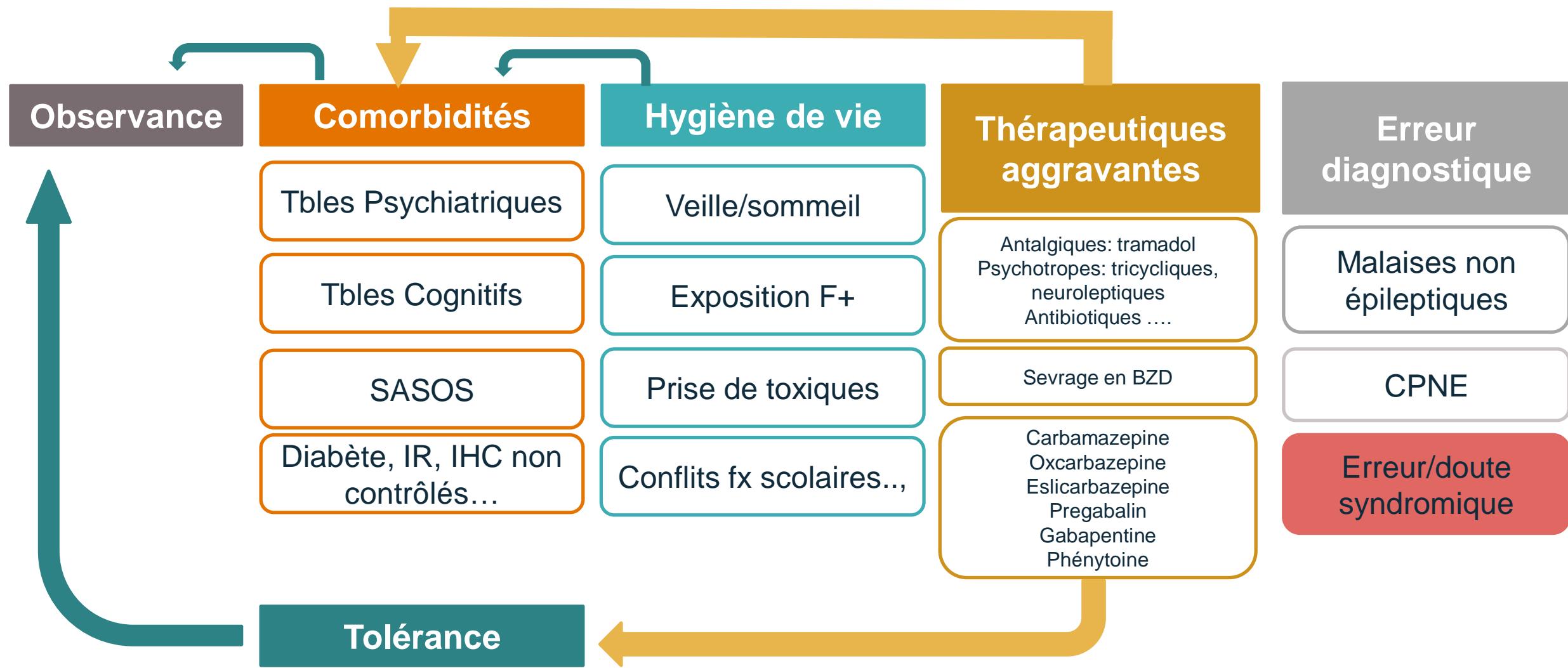
- ❑ Persistance des myoclonies ++
- ❑ Syndrome cérébelleux
- ❑ AEG
- ❑ Troubles psychiatriques
- ❑ Altération cognitive
- ❑ S

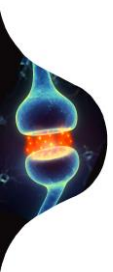






Pharmacorésistance?





- ❖ EGI qui se dégrade, résistance au traitement
- ❖ Crises postérieures (sémiologie visuelle)
- ❖ Apparition de myoclonies / myoclonus d'action
- ❖ Autres signes neurologiques : ataxie, hypotonie, atrophie optique,
- ❖ Neuropathie périphérique, myopathie
- ❖ Signes extra-neurologiques : surdité, acidose lactique
- ❖ Détérioration neuropsychologique
- ❖ Modification EEG : apparition d'une anomalie du rythme de fond, de PEV géants...



Tableau II – Maladies neurologiques pouvant être à l'origine d'une épilepsie myoclonique progressive (EMP)

I. EMP typiques (J.C. Roger, 1992)

Maladie de Lafora

Maladie d'Unverricht-Lundborg (myoclonus Bbalte et Méditerranéen)

Encéphalopathies mitochondriales type MERRF (*myoclonus epilepsy with ragged red fibres*)

Maladie de Gaucher (type III)

Sialidoses (type I et II)

Dystrophie neuroaxonale juvénile

II. EMP atypiques

Céroides-lipofuscinoses

Forme infantile précoce (Santavuori-Hagberg)

Forme infantile tardive (Jansky-Bielschowsky)

Forme juvénile précoce (Lake-Canavan)

Forme juvénile (Spielmeyer-Vogt)

Forme adulte (Kufs)

Poliodystrophies non spécifiques et acidose lactique

Chorée de Huntington (variante myoclonique)

Maladie de Wilson

III. EMP très atypiques

Hyperglycinémie sans cétose

Acidurie D-glycérique

Déficit en hexosaminidase

Tay-Sachs

Sandhoff

Déficit en biophtérine

Cas 4

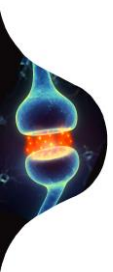
HDM

- ❖ Femme, 26 ans
- ❖ Retard des acquisitions, en IMT
- ❖ Début épilepsie à 12 ans
 - ❑ Absences avec clonies palpébrales
 - ❑ CTCG en début de maladie et disparition sous traitement

Traitements reçus

- ❑ Lamotrigine bonne réponse
 - Mais réaction cutané
- ❑ LVT 1g /j
 - Persistance des absences +++
- ❑ VPA jusque 2g /j
 - Persistance des absences
- ❑ Ethosuximide
 - Efficace a priori mais troubles digestifs +++
- ❑ TPM
 - Mal toléré sans efficacité
- ❑ Arrêt des traitements ...





Vidéo: absence associées à des myoclonies palpebrales

Syndrome de Jeavons?

Cas 4

HDM

- ❖ Lors de la video-EEG
 - ❑ Fréquence nettement augmentée des absences en préprandial +++
 - ❑ Amélioration en postprandial immédiat
 - ❑ Microcéphalie modérée
 - ❑ Retard mental modéré



Syndrome de de Vivo

anomalie du transport du glucose: déficit en GLUT-1

Phénotype à spectre large

- ❑ Microcéphalie
- ❑ Retard de développement psychomoteur
- ❑ Ataxie
- ❑ spasticité
- ❑ Dysarthrie
- ❑ Phénomènes paroxystiques
- ❑ Épilepsie de type absence
 - Amélioration par les repas
 - Épisodes paroxystiques précédant les repas

Diagnostic

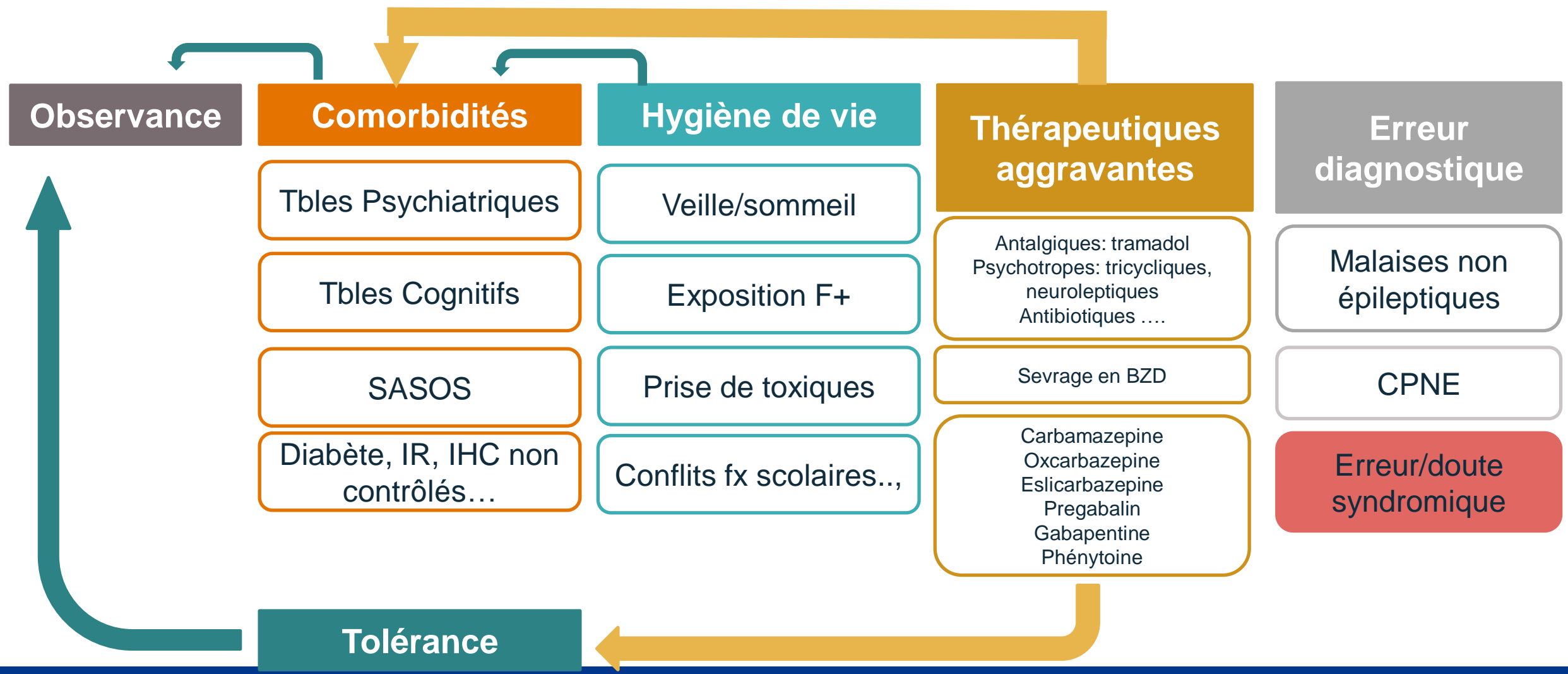
- ❑ PL:
 - Rapport Glycorachie/glycémie
 - Pathologique si $<0,46$
 - Glycémie faite avant l'examen (hyperglycémie de stress)
 - À jeun de plus de 4h
- ❑ Analyse biologie moléculaire
 - Recherche mutation gène SLC2A1

Traitement

- ❑ Diète cétogène bien tolérée



Pharmacorésistance?



Conclusion

Pharmacorésistance dans EGPG

- ❖ EGPG: situation fréquemment rencontrée
 - ❑ Pics incidence: enfants-ados/plus de 60 ans
 - ❑ Maladie chronique
- ❖ 10-30% Pharmacorésistance
 - ❑ Dépend de la forme
 - Si epi absence de adolescent plus défavorable
 - ❑ Dépend des comorbidités psy et cognitives
- ❖ Cas de pseudo “pharmacorésistance” les très fréquents
 - ❖ Risque d’erreur de prise en charge si pas d’analyse correcte de la situation
 - ❑ Observance
 - ❑ Tolérance
 - ❑ Comorbidités
 - ❑ Hygiène de vie
 - ❑ Thérapeutiques
 - ❑ Erreur diagnostique
 - Prendre le temps de l’analyse
 - Enregistrement video-EEG/Vidéo familiale