



Société française de neurologie

## RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

# Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte

## ARGUMENTAIRE

**Cette recommandation de bonne pratique a reçu le label de la Haute Autorité de Santé.**

**Ce label signifie que cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par la Haute Autorité de Santé.**

**Toute contestation sur le fond doit être portée directement  
auprès de la Société Française de Neurologie.**

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>9</b>
<b>Epidémiologie .....</b>	<b>9</b>
Prévalence.....	9
Incidence.....	9
Epidémiologie chez le sujet âgé.....	9
<b>Définitions retenues par la ligue internationale contre l'épilepsie .....</b>	<b>11</b>
Crise d'épilepsie.....	11
Epilepsie.....	11
Crise symptomatique.....	11
<b>But des recommandations.....</b>	<b>14</b>
<b>Prise en charge initiale .....</b>	<b>15</b>
<b>Question n°1 : cet épisode paroxystique est-il de nature épileptique ? .....</b>	<b>17</b>
Critères cliniques .....	17
Critères biologiques.....	23
<b>Question n°2 : si l'épisode paroxystique est de nature critique, s'agit-il d'une crise symptomatique aigue ? Quels examens faut-il réaliser ? .....</b>	<b>24</b>
Biologie .....	24
L'Électrocardiogramme.....	25
Dosage de drogues, médicaments, alcool.....	25
L'imagerie aux urgences.....	29
<b>Traitement d'urgence et sortie du patient .....</b>	<b>31</b>
Traitement en urgence. ....	31
Sortie du service des urgences .....	31
<b>Prise en charge différée.....</b>	<b>32</b>
<b>Consultation spécialisée auprès d'un neurologue.....</b>	<b>32</b>
<b>L'imagerie différée .....</b>	<b>32</b>

<b>L'électro-encéphalogramme (EEG)</b> .....	<b>34</b>
Limites de l'examen .....	34
Recherche d'arguments pour un diagnostic syndromique .....	35
Évaluation du risque de récurrence .....	35
Particularité de l'EEG chez le sujet âgé .....	36
<b>Traitement de la première crise</b> .....	<b>37</b>
<b>Risques de récurrence à court et à long terme ?</b> .....	<b>37</b>
<b>Risques liés au traitement</b> .....	<b>40</b>
<b>Quel traitement ?</b> .....	<b>42</b>
Généralités en ce qui concerne l'instauration du traitement .....	42
Epilepsie focales .....	46
Surveillance .....	50
<b>Education thérapeutique</b> .....	<b>58</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>61</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>84</b>



## Préambule

Les Recommandations de Bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement, dans sa prise en charge du patient (ou du travailleur) qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Ces RBP ont été élaborées selon la méthodologie proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS), résumée dans l'argumentaire scientifique.

Grade des recommandations	
<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse de essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

## Méthode

---

La méthode « *Recommandations pour la Pratique Clinique* »<sup>1</sup> a été choisie pour élaborer ces recommandations de bonne pratique car c'est une méthode rigoureuse, qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence, avec mise à disposition de l'analyse critique de la littérature, des avis du groupe de travail, et des cotations et commentaires du groupe de lecture ;
- l'indépendance d'élaboration et la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

A l'issue d'une phase préalable de cadrage de projet, cette méthode se déroule en 4 phases et fait intervenir 2 groupes de professionnels concernés par le thème de la recommandation et des représentants de patients ou d'usagers :

1. Le chargé de projet du groupe de travail rédige un argumentaire scientifique et des propositions de recommandations, après une revue systématique de la littérature.
2. Le groupe de travail rédige la version initiale des recommandations à soumettre au groupe de lecture, après discussion lors de réunions en fonction des données et des pratiques existantes
3. Le groupe de lecture donne un avis formalisé sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations par cotations et commentaires
4. Le groupe de travail finalise les recommandations après analyse et discussion des réponses du groupe de lecture

---

<sup>1</sup> Haute autorité de santé. Elaboration de recommandations de bonne pratique. *Recommandations pour la pratique clinique. Guide méthodologique*. Saint-Denis la Plaine : HAS ; 2010.

## Recherche documentaire

---

La recherche a été limitée aux publications de langue anglaise et française. La veille a été réalisée jusqu'en janvier 2013.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la base de donnée Medline avec les mots clefs suivants, en limitant aux publications en langue anglaise et française et aux publications concernant les adultes : *epidemiology, incidence, prevalence, frequency, elderly, epilepsy, seizure, epileptic seizure, first epileptic seizure, symptomatic seizure, management, MRI, CT scan, emergency, EEG, biology, drug effect, street drugs, psychotrope drugs, alcohol, alcohol withdrawal, diagnosis, differential diagnosis, transient loss of consciousness, pschychogenic non epileptic seizure, antiepileptic drugs, treatment, recurrence, first treatment, drug trial, adverse effects, benzodiazepine woomen, pregnancy, breastfeeding, fòtal malformation, health education, attitude to health, metaanalysis, guidelines.*

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Epilepsy and seizure information for patients and health professionals epilepsy [www.epilepsy.com](http://www.epilepsy.com)
- Haute Autorité de Santé : <http://www.has-sante.fr>
- CochraneLibrary : <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane>
- National Institute for Health and Clinical Excellence : <http://www.nice.org.uk/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network : <http://www.sign.ac.uk>
- OMS : [www.who.int/fr/](http://www.who.int/fr/)
- ANSES : [www.afsset.fr](http://www.afsset.fr)
- CRAT : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)
- INSEE

Les sommaires des revues suivantes ont été régulièrement consultés chaque mois jusqu'à janvier 2013 :

- *Acta Neurologica Scandinavia*
- *Annals of Neurology*
- *Clinical Neurophysiology*

- *Epilepsia*
- *Epilepsy and Behavior*
- *Epilepsy Research*
- *Epileptic Disorders*
- *JAMA*
- *Journal of Clinical Neuroscience*
- *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*
- *Journal of New England Journal of medicine*
- *Neurology*
- *Neurophysiologie clinique*
- *Lancet*
- *Lancet Neurology*
- *Revue Neurologique*
- *Seizure*

## Introduction

### Epidémiologie

Les données épidémiologiques concernant l'épilepsie varient selon les publications, du fait de la diversité des infrastructures sanitaires dont disposent les populations étudiées, et de l'utilisation de classifications différentes de celles proposées par la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) pour les études épidémiologiques (1993) (*Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy* 1993).

Pour l'Europe, les données épidémiologiques sont les suivantes :

#### Prévalence

Une revue récente de la littérature, (Forsgren, Beghi et al.2005), permet de retenir une prévalence moyenne de l'épilepsie autour de 5/1 000 (tableau N° 1 en annexe) en Europe et Amérique du Nord. Cette valeur est proche de celle rapportée par Picot et al (Picot, Baldy-Moulinier et al. 2008), de 5,4/1 000, d'épilepsie active chez les plus de 15 ans dans la population de la ville de Béziers. Elle est moins élevée que celle retrouvée dans les pays en voie de développement (Jallon 1997; Burneo, Tellez-Zenteno et al. 2005; Preux and Odermatt 2005; Banerjee, Filippi et al. 2009). Elle est plus importante en règle générale dans le sexe masculin.

#### Incidence

L'incidence de l'épilepsie se situe autour de 39/100 000 (28-52/100 000) ajusté à l'âge. Le tableau N°2 en annexe reprend les principales publications européennes et d'Amérique du nord.

**Il existe peu de données sur l'incidence de la première crise d'épilepsie.** En effet la plupart des études ne séparent pas les crises uniques liées à une situation (crises symptomatiques aiguës) des premières crises non provoquées, et le plus souvent les crises uniques n'entraînent pas de bilan particulier auprès d'un médecin. Elles restent ainsi probablement sous déclarées. L'étude épidémiologique EPIGIR (Epidémiologie des EpIlepsies en Gironde) a été la première à s'intéresser aux épilepsies nouvellement diagnostiquées en utilisant la classification internationale (Loiseau, Loiseau et al. 1990a). Des études présentées dans le tableau n°3 nous permettent d'évaluer l'incidence des crises symptomatiques aiguës entre 20 et 39/100000 et entre 42 et 57/100000 pour les crises non provoquées

#### Epidémiologie chez le sujet âgé

Selon l'OMS, les personnes âgées sont celles qui ont 60 ans ou plus. Compte tenu des tendances démographiques actuelles, la France métropolitaine pourrait compter 73,6 millions d'habitants au 1<sup>er</sup> janvier 2060, dont 23,6 millions de personnes de plus de 60 ans (sources INSEE).

#### L'incidence chez le sujet âgé

Elle tend à augmenter avec l'âge, car elle prend en compte des personnes avec une épilepsie de longue date et celles débutant une épilepsie tardive.

Il faut toutefois retenir que la probabilité de développer une épilepsie est plus en lien avec l'âge « physiologique » du patient, ses comorbidités et leurs traitements qu'avec son âge « civil ». Les

spécificités de l'épilepsie du sujet âgé telles que nous les abordons dans ce texte correspondent donc plus aux épilepsies du sujet « gériatrique » susceptible d'être pris en charge dans un unité de court séjour gériatrique, tel qu'il est défini dans la circulaire DHOS/02 n° 2007-117 du 28 mars 2007 relative à la filière de soins gériatriques c'est-à-dire : **« des patients gériatriques, âgés de soixante-quinze ans et plus, se caractérisant par la coexistence de plusieurs pathologies chroniques invalidantes à l'origine d'une dépendance physique et/ou psychique ou d'un risque de dépendance majeure, et par l'intrication fréquente des pathologies neurodégénératives et somatiques et de problèmes sociaux surajoutés »**

On retiendra une tendance à l'augmentation de l'incidence et de la prévalence à chaque décade, notamment après 60 ans. L'incidence est rapportée autour de 101/100 000 entre 75 et 89 par certains auteurs (Hussain, Haut et al. 2006) et peut augmenter jusqu'à 150/100000 dans d'autres études chez les plus de 80 ans (Hauser, 1992 ; Wallace, Shorvon et al.1998). L'incidence des crises symptomatiques aiguës chez le sujet âgé est estimée à 100/100 000 et augmente également avec chaque décade (Anneger, Hauser et al.1995 ; Loiseau, Loiseau et al.1990b). Ces chiffres d'incidence semblent varier en fonction des ethnies. En effet une étude rétrospective récente portant sur plus d'1,4 million d'américains de plus de 65 bénéficiant du 'medical care' retrouve des chiffre d'incidence nettement plus élevés chez les hommes et les noirs américains (Faight, Richman et al. 2012).

### *La prévalence*

Elle est de l'ordre de 10/1 000 et augmente avec l'âge (Hauser, Annegers et al.1991). Chez certains individus avec de nombreuses comorbidités tels que les résidents de maisons médicales, la prévalence peut excéder 50/1 000 (Scharter 1998)

En termes d'épidémiologie, on retiendra donc que :

- La prévalence de l'épilepsie est évaluée à 5/1 000 en France, elle augmente avec l'âge et les comorbidités (10/1 000 probablement après 60 ans)
- L'incidence de l'épilepsie est évaluée à 39/100 000, augmente notablement avec l'âge surtout après 60 ans
- **L'incidence des premières crises non provoquées** varie de 42 à 57/100 000.
- **L'incidence cumulée** serait autour de 3% à 80 ans et 1 personne sur 26 développera dans sa vie une épilepsie ( cohorte historique de Rochester Minnesota (Hesdorffer, Logroscino et al. 2011)
- L'incidence des premières crises symptomatiques varie de 20 à 39/100 000.

## Définitions retenues par la ligue internationale contre l'épilepsie

### Crise d'épilepsie

Survenue transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale cérébrale excessive ou anormalement synchrone.

### Epilepsie

Pathologie cérébrale caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises et par les conséquences cognitives, comportementales, psychologiques et sociales de cette condition. Cette définition de l'épilepsie requiert uniquement la survenue d'au moins une crise d'épilepsie. » (Ficher, Boas et al 2005)

### Crise symptomatique

Récemment, un groupe (Beghi, Carpio et al. 2010) s'est réuni afin de proposer une définition des crises symptomatiques aiguës.

**« Les crises symptomatiques aiguës surviennent en relation temporelle étroite avec une atteinte du système nerveux central due à une pathologie métabolique, toxique, structurale, infectieuse ou inflammatoire. Le délai temporel varie en fonction de la situation clinique (voir ci-dessous). Les termes de « crise provoquée », « crise liée à une situation ou situationnelle » et de « crise symptomatique aiguë » sont considérés comme étant synonymes. »**

Les crises sont considérées comme symptomatiques aiguës si elles surviennent :

- ❑ **au cours des 7 jours** suivant un accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien (incluant les interventions neurochirurgicales intracrâniennes), une anoxie cérébrale ou une infection du système nerveux central. Toutefois un intervalle plus long peut être retenu en traumatologie crânienne, en cas d'hématome sous durax, et, dans le cas de maladies infectieuses s'il persiste des signes cliniques et/ou biologiques évolutifs.
- ❑ **tant que dure le saignement** dans le cadre d'une crise symptomatique du saignement d'une malformation artério-veineuse
- ❑ **Dans les 24 h** suivant la constatation de certaines anomalies biologiques.

Les valeurs « seuils » pour les variables biologiques susceptibles d'entraîner une crise d'épilepsie ne sont toutefois pas définies précisément. Nous reprenons dans le tableau ci-dessous les valeurs « seuils » proposées par la sous-commission de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie. Il s'agit de valeurs définies de manière arbitraire, à partir notamment de cas cliniques ou de petites séries. Ces valeurs chiffrées doivent être considérés comme une aide, au cas par cas. Pour les chiffres de natrémie proposés, une étude récente les corrobore. Les auteurs ont colligé de manière rétrospective sur 3 ans tous les patients hospitalisés dans un centre hospitalier suédois avec une natrémie <125 mmol/l. Ils ont identifié 213 patients

avec des natrémies <120 mmol/l et ont sélectionné au hasard 150 dossiers parmi les 1 105 avec des natrémies entre 120 et 124 mmol/l Parmi ces 363 patients, 11 ont présenté des crises d'épilepsie, essentiellement généralisées, dont 10 pour des chiffres de natrémie <115 mmol/l (Halawa, Andersson et al. 2011). Pour les crises d'épilepsie symptomatiques des variations de la glycémie, la littérature rapporte surtout des crises focales voire des états de mal moteur en rapport avec une hyperglycémie plutôt sans cétose, la cétose étant considérée comme ayant un effet antiépileptique (Verrotti, Scaparrotta et al.2012). C'est pourquoi nous avons modifié le tableau proposé par la commission en ce qui concerne la glycémie en rajoutant « SANS cétose ».

**Valeurs seuils à considérer pour leur imputabilité dans la survenue d'une crise d'épilepsie (niveau 4)**

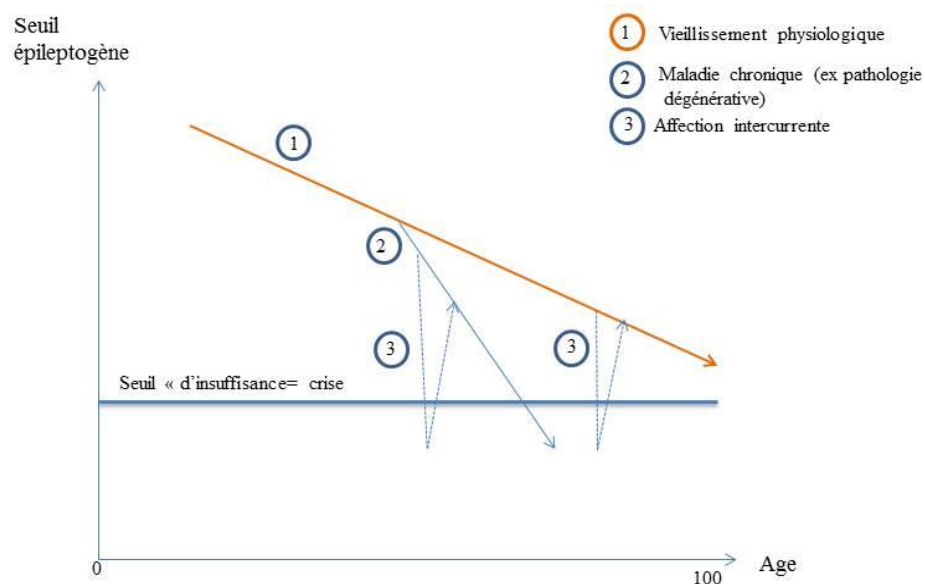
Paramètres biochimique	Valeurs seuils
Glycémie	<2,0 mmol/l ou >25 mmol/l sans ou avec cétose
Sodium	<115 mmol/l
Calcium	<1,2 mmol/l
Magnésium	<0,3 mmol/l
Urée sanguine	>35,7 mmol/l
Créatininémie	>884 µmol/l

***Cas particulier de la crise symptomatique aiguë chez le sujet gériatrique***

Les principaux facteurs de risques de développer une épilepsie chez le sujet âgés sont les accidents vasculaires et les syndromes démentiels (Ramsay, Rowan et al.2004). Les syndromes démentiels augmentent 6 à 10 fois le risque d'épilepsie (Hesdorffer, Hauser et al.1996 ; Hauser, Morris et al.1986 ; Imfeld, Bodmer et al.2013) surtout en cas de maladie d'Alzheimer avec atteinte cognitive sévère, ou chez les patients à début précoce traités par antipsychotiques (Irizarry, Jin et al. 2012). Le sujet « gériatrique » tel que nous l'avons défini ci-dessus est particulièrement à risque de développer des crises symptomatiques aiguës. En effet, si on se réfère au schéma classique proposé par JP Bouchon en 1984 (cf. figure 1) le patient gériatrique est particulièrement sujet à l'accumulation de facteurs, qui sont insuffisants isolément pour déclencher une crise, mais qui peuvent aboutir à la survenue d'une crise symptomatique aiguë, lorsqu'ils se conjuguent. En appliquant le modèle de JP Bouchon à la situation qui nous intéresse, on peut démembrer les différentes composantes comme suit:

- le 1 correspond aux effets propres du vieillissement qui réduisent les réserves fonctionnelles sans entraîner normalement de décompensation de la fonction. Il pourrait s'agir ici **d'un discret abaissement du seuil épileptique**;
- le 2 à une affection chronique qui altère la fonction et peut donc constituer une prédisposition durable à générer des crises en soit (par exemple une maladie dégénérative, une séquelle d'AVC ou de traumatiques crâniens) ;
- le 3 correspond à une affection intercurrente pouvant entraîner une décompensation de la fonction d'autant plus facilement qu'elle affecte un individu cumulant les rubriques 1 et 2. Cette affection intercurrente est donc susceptible d'abaisser le « seuil épileptique » du patient. Les facteurs de décompensation peuvent être multiples (médicaments, infection intercurrente, troubles métaboliques, etc.). Ces éléments sont donc particulièrement à prendre en compte dans la population gériatrique. Plus le sujet a une « réserve » basse et présente une ou plusieurs affections chroniques, moins le facteur 3 (maladie intercurrente) aura besoin d'être important pour entraîner un risque de décompensation. Par exemple une hyponatrémie à 125 mmol/l peut entraîner une décompensation chez un sujet de 70 ans avec comorbidités (modèle 1+2+3) mais il faudra atteindre 90 ans chez un patient sans comorbidité pour une même décompensation (modèle 1+3).

Figure 1 : La règle du 1 + 2 + 3 d'après Bouchon (1984).



## But des recommandations

Ces recommandations ont pour but d'optimiser la prise en charge de patients adultes ayant présenté une première crise d'épilepsie non provoquée.

On exclura donc la prise en charge des crises révélatrices d'un tableau clinique plus complexe (crises symptomatique aigüe révélatrice d'une éclampsie, d'une encéphalite, d'un accident vasculaire cérébral, etc...) où l'urgence réside dans la prise en charge de l'étiologie de cette crise et non pas de la crise en elle-même.

Compte tenu de la définition de l'épilepsie que nous avons retenue, le praticien peut poser ce diagnostic après un premier épisode critique et envisager, selon les cas, la prescription d'un traitement antiépileptique. Ainsi, après un premier épisode paroxystique suspect de crise d'épilepsie, le praticien devra :

A la phase aigüe :

- S'assurer que l'épisode paroxystique est bien de nature épileptique,
- S'assurer qu'il ne s'agit pas d'une crise d'épilepsie symptomatique aigüe.

Dans un deuxième temps

- Essayer de définir au mieux le syndrome épileptique
- Evaluer le risque de récurrence

Cet argumentaire s'attache à détailler chacun de ces points

## Prise en charge initiale

Deux cas sont à envisager :

1. **Le praticien est appelé à la phase aigüe de l'épisode.** Il est recommandé de réaliser les éléments listés ci-dessous immédiatement :
  - Un rappel des consignes de sécurité (mise en sécurité du patient, Position Latérale de Sécurité...) aux personnes présentes lors de l'épisode paroxystique,
  - Un recueil des coordonnées d'un témoin éventuel,
  - Un recueil anamnestique le plus précis possible, comprenant notamment les antécédents médicaux familiaux et personnel du patient, les circonstances de survenue du malaise, la description la plus précise possible du malaise par les témoins et les noms et posologie des traitements éventuels pris par le patient
  - Un examen clinique à la phase initiale (déficit moteur et/ou neuropsychologique, morsure latérale de langue, confusion prolongée, pouls, tension artérielle) en cas de présence sur place,
  - Une glycémie capillaire si possible,
  - Un appel du centre de réception et de régulation des appels (centre 15) pour transfert dans une structure d'urgence si utile.

**Dans ces circonstances, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par benzodiazépines en l'absence de récurrence immédiate ou de critère d'état de mal (niveau 4)**

2. **Les faits sont rapportés au praticien à distance lors d'une consultation.** Il est recommandé de:
  - Réaliser un recueil anamnestique le plus précis possible, comprenant notamment les antécédents médicaux familiaux et personnel du patient, les circonstances de survenue du malaise, la description la plus précise possible du malaise par les témoins et les noms et posologie des traitements éventuels pris par le patient. Nous soulignons :
    - **l'importance du recueil** anamnestique auprès des témoins si besoin par téléphone
    - Chez le sujet âgé il faut prendre en compte :
      - le contexte souvent poly pathologique associé à la prescription de médicaments multiples
      - une expression sémiologie critique moins spécifique que chez l'adulte : plus grande fréquence des crises focales, des confusions

post épisodes parfois prolongées et la moindre survenue  
d'automatisme (*niveau 4*)

**Dans ces circonstances, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par benzodiazépines**

## Question n°1 : cet épisode paroxystique est-il de nature épileptique ?

### Critères cliniques

Les pertes transitoires de conscience sont fréquentes puisqu'elles représentent 3 à 5 % de l'ensemble des passages aux urgences. La moitié d'entre elles correspondent à des syncopes et seulement 8 % à des crises d'épilepsies. Exprimé autrement, 1,2% de tous les passages aux urgences correspondent à des syncopes (Quinn, McDermott et al. 2006) et 0,2 à 0,3 %, à des crises (Krumholz, Grufferman et al. 1989; Huff, Morris et al. 2001).

La première difficulté concerne le diagnostic clinique de crise d'épilepsie puisqu'il n'existe pas de critère clinique précis et validé (signe pathognomonique) permettant d'en faire le diagnostic. En effet, la classification internationale ne fournit que les critères du diagnostic syndromique, une fois l'évènement critique entériné. Les erreurs diagnostiques sont de ce fait très fréquentes et sont évaluées entre 19 et 26 % selon les études (tableau N°4 en annexes) notamment chez les sujets âgés (Ramsay, Rowan et al. 2004). Les conséquences socio-économiques (assurances, permis de conduire, travail...) et psychologiques de ces erreurs sont importantes comme le sont les risques d'effets secondaires liés aux molécules antiépileptiques prescrites indument (Smith, Defalla et al. 1999; Josephson, Rahey et al. 2007). Les diagnostics différentiels principaux sont représentés **par les syncopes et les crises non épileptiques psychogènes (CNEP) et dans une moindre mesure les Accidents Vasculaires Cérébraux chez les sujets âgés** (Phabphal, Geater et al. 2013).

En l'absence de recommandations pour faire un diagnostic positif de crise d'épilepsie, nous proposons un schéma d'interrogatoire permettant d'explorer au mieux le diagnostic positif d'épilepsie et les principaux diagnostics différentiels.

On insiste sur le caractère particulièrement difficile du diagnostic chez le sujet âgé, la plupart des études n'incluant généralement pas cette population, et l'interrogatoire de ces derniers étant parfois difficile notamment dans le cas de troubles des fonctions supérieures associées.

On interrogera systématiquement les patients sur :

### *Les antécédents*

Les antécédents plutôt en faveur d'une origine épileptique du malaise :

- L'existence d'antécédents familiaux d'épilepsie ;
- Les antécédents neurologiques :
  - traumatisme crânien sévère associé à un risque ultérieur d'épilepsie (contusion cérébrale majeure avec hématome sous dural, fracture du crâne, perte de connaissance et/ou amnésie > 24h, âge > 65 ans (Anneger, Hauser et al. 1998),
  - accident vasculaire cérébral,
  - infections du système nerveux central,

- interventions neurochirurgicales intracrâniennes,
- maladie neurodégénératives ;
- L'existence d'événements stéréotypés transitoires répétitifs anciens ;
- Les antécédents de crises fébriles ;
- La prise au long cours de psychotropes et/ou la possibilité de sevrage de psychotropes.
- La prise d'autres médicaments proconvulsivants.

Les antécédents plutôt en faveur d'une origine cardiaque du malaise :

- Antécédents familiaux de mort subite, de cardiopathie dysrythmiques, d'hypotension orthostatique ;
- Les prises de médicaments (anti-hypertenseurs, anti-angineux, diurétiques, anti-arythmiques, médicaments allongeant le QT).

Les antécédents plutôt en faveur d'une origine psychogène du malaise :

- Les antécédents psychiatriques.

*Les circonstances de survenue*

Les circonstances de survenue ne permettent bien évidemment pas à elles seules de poser le diagnostic, elles permettent tout au plus une orientation, en gardant en tête que des patients peuvent bien sur présenter plusieurs pathologies concomitantes.

Les circonstances de survenue plutôt en faveur d'une origine épileptique du malaise :

- Lien avec le sommeil : pendant le sommeil, au réveil, dans des cas de dette de sommeil
- Lors de consommation de toxique connus pour être proconvulsivant avec une notion de lien temporel étroit
- En cas de sevrage alcoolique ou en benzodiazépines
- Dans des situations de stimulations lumineuses répétitives
- En cas de détente devant la télévision
- Lors de jeux sur écrans

- En cas de consommation récente de médicaments abaissant le seuil épileptogène (antalgiques, antidépresseurs, antibiotiques...)

Les circonstances de survenue plutôt en faveur d'une origine cardiaque du malaise :

- Circonstances de stimulation vagues
  - Pendant, ou immédiatement après des épisodes de miction (particulièrement miction nocturne), défécation, vomissements, quinte de toux
  - Au décours de douleurs violentes
  - Lors de prise de sang
  - Lors du maintien prolongé de l'orthostatisme
  - Lors d'un changement brutal de position (passage à l'orthostatisme)
  - Au cours d'une situation de confinement
- Pendant une activité sportive

Les circonstances plutôt en faveur d'une origine psychogène du malaise :

- Contexte de conflit ou de stress

***La description de l'épisode***

Sheldon, Rose et al. 2002 ont recherché au cours d'un travail prospectif auprès de 671 patients, des critères cliniques pouvant différencier une syncope d'une crise d'épilepsie. Le diagnostic de syncope était établi soit par l'existence d'un tilt test positif, soit par la mise en évidence au cours du malaise ou immédiatement après, d'une tachycardie ventriculaire, d'un trouble de la conduction cardiaque ou d'une hypotension artérielle majeure. Le diagnostic de crises d'épilepsie était retenu si la clinique et les anomalies EEG étaient compatibles. Les auteurs ont demandé aux patients de répondre aux 118 items mis au point par Calkins (Calkins, Shyr et al. 1995) et ont déterminé les symptômes associés de manière significative aux crises ou aux syncopes. Enfin, ils ont cherché à établir la contribution de chaque symptôme au diagnostic à l'aide d'une régression logistique. A l'issue de ce travail, les auteurs ont proposé un score. Ils l'ont ensuite testé sur la moitié de leurs patients retrouvant pour le diagnostic de crise d'épilepsie une sensibilité et une spécificité de 94 %. Malheureusement, ce score intéressant n'a pas été testé par d'autres équipes.

---

Questions	Points
1. Réveil avec morsure de langue	2
2. Déjà-vu, déjà vécu	1
3. Émotions associées à la perte de connaissance	1
4. Version de la tête durant l'épisode	1
5. Rupture de contact, posture inhabituelle, mouvements des membres, amnésie de l'épisode (coter chaque item)	1
6. Confusion post épisode	1
7. Sensations vertigineuses	-2
8. Sueur avant l'épisode	-2
9. Épisode associé à une position assise ou debout prolongée.	-2

---

Si score  $\geq 1$  plutôt en faveur d'une crise d'épilepsie

Si score  $< 1$  plutôt en faveur d'une syncope

---

### ***Score étude Sheldon, Rose et al***

#### **La morsure de langue**

C'est un élément très évocateur de crises d'épilepsie surtout lorsqu'elle est constatée par l'examineur et située au niveau des bords latéraux de la langue (Benbadis, Wolgamuth et al. 1995). Sa fréquence en cas de syncope semble par contre relativement basse (Stephenson 1990; Hoefnagels, Padberg et al. 1991). Des morsures de langues dans des cas de CNEP ont été rapportées au cours d'études rétrospectives à partir d'auto questionnaires (Peguero, Aboukhalil et al. 1995; De Timary, Fouchet et al. 2002). Cette observation n'a toutefois pas été confirmée par une étude prospective des symptômes survenus au cours de CNEP, lors d'une évaluation par monitoring EEG (Oliva, Pattison et al. 2008).

#### **La version de la tête**

La version de la tête semble aussi spécifique des crises d'épilepsie pour Sheldon et coll, même si ce phénomène a été rapporté à de rares reprises au cours de syncopes induites expérimentalement lors d'un Tilt Test (Lempert, Bauer et al. 1994) ou après compression oculaire (Gastaut and Fischer-Williams 1957)

### **Les mouvements des membres**

L'existence de myoclonies oriente souvent à tort vers le diagnostic de crise d'épilepsie. En effets, ce type de mouvement est observé très souvent au cours des syncopes comme le souligne l'étude de Lempert et coll au cours de laquelle des myoclonies sont notées chez 90% de 42 sujets lors d'une syncope provoquée

### **La perte des urines**

Ce symptôme classique n'est malheureusement pas spécifique puisqu'il est recensé dans 26 à 57% des crises d'épilepsie et dans 44 à 60% des syncopes ou de CNEP selon les études (Hoefnagels, Padberg et al. 1991; Peguero, Aboukhalil et al. 1995; De Timary, Fouchet et al. 2002). Cette donnée a été confirmée récemment par une méta-analyse de 5 études portant sur 221 patients épileptiques et 252 patients avec PNES (Brigo, Nardone et al. 2013).

### **La confusion post épisode**

L'équipe de Hoefnagels et coll (1991) s'est également intéressée à ce symptôme, généralement peu étudié, et rapporte une sensibilité de 85% et une spécificité de 83% dans les crises d'épilepsie (Hoefnagels, Padberg et al. 1991).

### **La valeur des témoignages**

Les faits rapportés par les témoins sont sujets à caution comme en témoigne l'analyse des réponses d'étudiants en psychologie auxquels étaient présentés des enregistrements vidéo de crises d'épilepsie tonico-cloniques et des syncopes (Thijs, Wagenaar et al. 2008). Le taux des réponses positives aux différentes questions concernant les vidéos était relativement médiocre (44% pour les syncopes et 60.1% pour les crises d'épilepsie) sauf pour les items concernant le tonus où les réponses correctes étaient respectivement de 70% pour les syncopes et 95% pour les crises.

### **Manifestations cliniques des CNEP**

Les Crises Non Epileptiques Psychogènes sont définies comme « des épisodes imitant les crises épileptiques et se caractérisant par des phénomènes paroxystiques moteurs, sensitifs ou sensoriels en relation avec un processus psychique, sans décharge neuronale paroxystique anormale associée (Lesser 1996). Certains signes cliniques sont hautement évocateurs (Benbadis 2009) (*niveau 2*)

- Mouvements de tête d'un côté et de l'autre (mouvement de dénégation),
- Mouvements de balancement du bassin,
- Pleurs,
- Bégaiements,
- Yeux restant clos pendant toute la durée de la crise et surtout résistance à l'ouverture des yeux (DeToledo and Ramsay 1996) (une sensibilité de 58% et une spécificité de 82 % selon une revue de plusieurs études sur près de 1500 épisodes (Brigo, Ausserer et al. 2013),
- Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant,

- Conscience préservée au cours d'une activité motrice bilatérale.

### *Particularité de la sémiologie critique du sujet âgé*

Les sémiologies critiques du sujet âgé diffèrent de celles décrites chez les adultes plus jeunes. On note en effet plus de crises focales (Ramsay and Rowan.2004), les automatismes gestuels sont peut-être moins fréquents et moins longs (Tinuper, Provini et al.1996), les généralisations secondaires plus rares. Les signes sont pas ailleurs moins spécifiques (sensations vertigineuses, confusion,...) et on rencontre des épisodes de confusion post critiques parfois très prolongés (Ramsay and Rowan. 2004). Il faut garder en mémoire que ces données reposent sur de très rares études, portant sur des petits effectifs avec des populations de patients très dissemblable. Certaines s'intéressent à des patients âgés développant une épilepsie de novo (Phabphal, Geater et al. 2013) d'autre au contraire à des patients épileptiques de longue date, certains rapportant quelques modification de la sémiologie avec l'âge (Tinuper, Provini et al. 1996) d'autres au contraire ne notant pas ou peu de changement (Kellinghaus, Loddenkemper et al. 2004).Il est vraisemblable que les différences de population et de caractéristiques des patients âgés expliquent ces apparentes contradictions (*niveau 4*)

**Conclusion : Aucun signe clinique n'est pathognomonique d'une crise d'épilepsie.**

**Sont toutefois hautement évocateur**

- **Du diagnostic d'épilepsie, les signes suivants (*niveau 2*)**
  - La morsure latérale de langue constatée
  - La confusion post épisode prolongée
  - Une posture inhabituelle (dont la version) avec hypertonie
  - Une notion de déjà vue, déjà vécue avant le malaise
- **Du diagnostic de CNEP (*niveau 4*):**
  - Mouvements de tête d'un côté et de l'autre (mouvement de dénégation),
  - Mouvements de balancement du bassin,
  - Pleurs,
  - Bégaiements,
  - Yeux restant clos pendant toute la durée de la crise et surtout résistance à l'ouverture des yeux
  - Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant,
  - Conscience préservée au cours d'une activité motrice bilatérale.

**Le tableau N°5 en annexe récapitule l'ensemble des éléments du diagnostic positif et différentiel d'une crise d'épilepsie que nous avons abordés ci-dessus. On retiendra que tous ces signes de présomption devront être notés, sans idées préconçues pour le diagnostic final.**

## Critères biologiques

Certains dosages biologiques ont été proposés comme pouvant aider au diagnostic positif de crise d'épilepsie. Nous détaillons les données concernant le dosage de la créatine phospho-kinase, de l'ammoniémie, de la prolactine.

### Dosage de la créatine phosphokinase (CPK)

Le tableau N°6 ci-dessous résume les données des principaux travaux qui ont étudié l'intérêt du dosage des CPK pour le diagnostic différentiel entre crise d'épilepsie, CNEP et syncope.

**Tableau N°6 Intérêt du dosage des CPK pour le diagnostic différentiel de la crise d'épilepsie**

Références	Patients	Résultats	Type d'étude
(Goksu, Oktay et al. 2009)	37 syncopes 26 crises	Augmentation statistiquement significative dans le groupe CTCG/ groupe syncope à 4h	<b>Prospective</b> Patients consécutifs
(Libman, Potvin et al. 1991)	96 patients	Le dosage des CPK semble spécifique (0,94) et sensible (0.80) des CTCG surtout s'il est réalisé dans les 3 h suivant l'épisode	<b>Prospective</b> Patients consécutifs
(Neufeld, Treves et al. 1997)	16 crises 17 syncopes	Le dosage des CPK > 200 U/ml et/ou l'augmentation de plus de 15 U/ml est fortement évocateur du diagnostic de CTCG	<b>Prospective</b> , diagnostic posé sur interrogatoire, EEG+ECG
(Petramfar, Yaghoobi et al. 2009)	20 crises 20 CNEP 22 syncopes Contrôle	Augmentation significative des CPK dans le groupe CTCG/ autres groupes  Pas de différence entre les autres groupes	<b>Prospective</b> mais pas d'aveugle Diagnostic posé uniquement sur interrogatoire et clinique
(Wyllie, Lueders et al. 1985)	16 crises 6 CNEP	Augmentation dans 15% (6 patients) après CTCG  Pas d'augmentation après 147 crises partielles et 55 CNEP  Élévation ++ vers H40	<b>Prospective</b>  Diagnostic par méthode de référence = <b>monitoring vidéo</b>

CTCG : crise tonico-clonique généralisée

De l'analyse critique des études rapportées ci-dessus, il résulte que les CPK sont souvent plus élevées après une crise tonico-clonique qu'après une syncope ou une crise non épileptique psychogène (Petramfar, Yaghoobi et al. 2009) surtout si le dosage est réalisé au moins 3 heures après l'épisode (Libman, Potvin et al. 1991), et encore plus le lendemain (Neufeld, Treves et al. 1997).

### *Dosage de l'ammoniémie*

Plusieurs études rapportent l'existence d'une hyperammoniémie fréquente dans les suites d'une crise tonico-clonique généralisée (Nakamura, Yamane et al. 2013 ; Hung, Chen et al 2011). Il n'existe toutefois pas de données sur les modifications de l'ammoniémie dans les suites de la survenue de syncope ou de CNEP. Ce dosage ne permet donc pas d'apporter d'argument positif en faveur d'une crise d'épilepsie versus les deux diagnostics différentiels principaux.

### *Dosage de la prolactine*

Les taux de prolactine peuvent être élevés après une crise d'épilepsie du fait de la propagation de l'activité critique à l'axe hypothalamo-hypophysaire. Compte tenu de sa demi-vie relativement courte, (autour de 30 minutes) le prélèvement doit être réalisé dans la demi-heure suivant l'événement (Bauer 1996). Une méta-analyse récente de Chen DK et al 2005, à partir de 8 articles de classe I et II s'est intéressée à l'intérêt du dosage de la prolactine pour le diagnostic différentiel entre des crises d'épilepsie, des CNEP et des syncopes (Chen, So et al. 2005). L'élévation de la prolactine à plus de 3 fois son taux de base semble prédictive de la survenue d'une crise généralisée (sensibilité de 60%) ou d'une crise partielle complexe. Mais des variations du taux de base sont également rapportées après induction de syncope par un tilt test. Le dosage de la prolactine pourrait être utile pour différencier une crise d'épilepsie partielle complexe ou généralisée, d'une crise non épileptique psychogène. Comme le prélèvement doit être réalisé dans les 20 minutes qui suivent l'événement du fait d'une demi-vie courte de la prolactine, ce dosage ne paraît toutefois pas adapté aux situations d'urgence. Par ailleurs, ce dosage ne semble pas pertinent pour le diagnostic différentiel entre crise d'épilepsie et syncope.

**Conclusion : aucun dosage biologique n'est recommandé pour aider à poser le diagnostic de crise d'épilepsie.**

**En cas de doute clinique entre une crise généralisée et une syncope convulsivante, on pourra proposer la réalisation d'un dosage des CPK (*niveau 2*) sous réserve que ce dernier soit effectué au moins 4 heures après l'épisode paroxystique.**

## **Question n°2 : si l'épisode paroxystique est de nature critique, s'agit-il d'une crise symptomatique aiguë ? Quels examens faut-il réaliser ?**

### **Biologie**

De nombreuses études déjà anciennes ont recensé les anomalies biologiques présentes lors de la survenue d'une première crise d'épilepsie. Ces études sont difficilement comparables du fait des populations étudiées et des examens très différents réalisés. Les anomalies varient de 1,8 à 8%, et concernent essentiellement les taux de glycémie, calcémie et natrémie. La rentabilité de ces examens semble relativement faible. L'existence d'anomalies biologiques est suspectée dans la plupart des cas sur la clinique. (Powers 1985; Eisner, Turnbull et al. 1986; Turnbull, Vandenhoeck et al. 1990; Henneman, Deroos et al. 1994; Edmondstone 1995; Tardy, Lafond et al. 1995). On s'aidera des

valeurs "seuils" proposées par la commission "épidémiologie" de la LICE (Beghi, Carpio et al. 2010) pour évoquer le caractère éventuellement symptomatique d'une crise mais il existe peu d'études systématiques permettant d'évaluer la relation entre un désordre métabolique et la survenue d'une crise d'épilepsie

Chez les sujets âgés, même en l'absence de données spécifiques, des valeurs biologiques plus faibles pourraient être retenues si le patient présente des pathologies chroniques sous-jacentes le rendant plus « fragile » .

Donc :

**En accord avec la conférence de consensus française de médecine d'urgence de 1991 réactualisée en 2006 (SFMU), et la conférence de consensus des urgentistes américains (Jagoda, Kuffner et al. 2004), il est recommandé de réaliser systématiquement au moins une glycémie capillaire ainsi qu'un ionogramme sanguin à l'arrivée du patient pour première crise d'épilepsie (niveau 3)**

### L'Électrocardiogramme

**Cet examen doit être systématiquement réalisé chez tout patient hospitalisé pour une perte de connaissance.** En effet, certains troubles du rythme cardiaque, notamment les syndromes du QT long congénital peuvent mimer des crises d'épilepsie. Compte tenu des risques pour ces patients, il est primordial de dépister rapidement ce type d'anomalies (Pacia, Devinsky et al. 1994; Moreau, Thobois et al. 1996; MacCormick, McAlister et al. 2009; Yamamoto, Yamamoto et al. 2009). De plus, les syncopes convulsivantes, représentent un des principaux diagnostics différentiels des crises d'épilepsie tonico-cloniques.

### Dosage de drogues, médicaments, alcool

#### Drogues

Des travaux américains réalisés dans les années 90 il ressort que chez des patients pris en charge aux urgences pour une première crise d'épilepsie *3% sont des crises liées à la consommation ou à la toxicité de drogues*. Les habitudes de toxicomanies varient toutefois énormément en fonction des régions et des périodes. L'extrapolation de ces chiffres à la France est donc délicate. L'estimation du nombre de consommateurs de substances psycho-actives chez les 12-75 ans en France métropolitaine pour l'année 2005 est rapportée dans le tableau N°7 en annexes (chiffres disponibles sur le site de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies). L'imputabilité des différentes drogues dans la survenue de crises symptomatiques aiguës, est également difficile à préciser; d'une part les différences méthodologiques entre les études sont importantes, d'autre part, les consommateurs de drogues récréatives réalisent souvent des mélanges sans en connaître la plupart du temps la nature exacte. Les données des études souvent rétrospectives sont détaillées ci-dessous et résumées dans le tableau N°8 en annexes.

**Pour le cannabis :** plusieurs études expérimentales sont en faveur d'un effet antiépileptique des cannabinoïdes dans différents modèles animaux d'épilepsie (Wada, Osawa et al. 1975) possiblement via l'activation du récepteur CB1 (Blair, Falenski et al. 2006). Cette action est par contre difficile à mettre en évidence chez l'homme. Seule l'étude prospective de Ng SK et al, qui s'est intéressée à la consommation de cannabis, héroïne et cocaïne dans les heures précédant un événement critique, a mis en évidence un effet plutôt protecteur du cannabis sur la survenue ultérieure de crises d'épilepsie. (Ng, Brust et al. 1990)

**Pour l'héroïne :** Les données disponibles ne sont pas très claires. L'équipe de Ng et coll retient que la consommation d'héroïne précipiterait plutôt la survenue d'une crise d'épilepsie. Plus récemment, des auteurs indiens travaillant dans un centre de désintoxication, ont recensé le nombre de crises d'épilepsie survenues chez leurs patients hospitalisés pour sevrage. Cinquante-quatre patients sur 626 (soit 8,6%) ont présenté une crise, dans le cadre d'un sevrage alcoolique ou d'intoxication au dextropropoxyphène ou de sevrage en héroïne (Mattoo, Singh et al. 2009).

**Pour la cocaïne :** Là encore les données sont d'interprétation délicate et varient suivant le mode d'administration. En effet, les doses de substances actives sont très différentes selon que la cocaïne est aspirée par voie nasale, fumée (krak) ou injectée en intra-veineux. Alldredge et al rapportent son implication dans 32 cas de crises d'épilepsie (Alldredge, Lowenstein et al. 1989). Il s'agit toutefois d'une étude rétrospective sur 20 ans ne concernant que 49 patients. Dans les études qui décrivent les manifestations cliniques associées à la prise de cocaïne, le taux de crise varie de 0,6% (Choykwong and Lipton 1989) à 7,9 % (Pascualleone, Dhuna et al. 1990) et semble plus relié à la prise par voie veineuse que sous forme de krak.

**Pour les amphétamines :** Dans l'étude rétrospective d'Alldredge et coll, 11 cas de crise d'épilepsie sur 49 sont reliés à la prise d'amphétamine. Plus récemment, parmi 1 019 patients hospitalisés pour une première crise d'épilepsie entre 2000 et 2007, une équipe australienne (Brown, Dunne et al.) a dénombré 44 épisodes critiques (soit 4 %) associés à la prise d'amphétamine. Il s'agissait d'une prise isolée d'amphétamine dans 59 % des cas, d'ecstasy ou MDMA (3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine) dans 32 % des cas et d'une prise associée dans 9 %. Les crises étaient toutes survenues dans les 24 h suivant l'ingestion de la substance et leurs caractéristiques sémiologiques ne semblaient pas liées au type d'amphétamine ou au mode d'ingestion. Le caractère intrinsèquement épileptogène reste toutefois difficile à mettre en évidence du fait de la coexistence fréquente d'autres facteurs favorisant les crises (dette de sommeil, anomalie à l'imagerie ...) (Brown, Dunne et al. 2010)...

**Pour les boissons énergisantes** à forte teneur en caféine et guarana (ex. Red Bull®), seul un article portant sur 4 cas s'interroge sur leur implication dans la survenue de crises d'épilepsie (Iyadurai and Chung 2007). En France, un recueil prospectif de tous les cas d'exposition au Red Bull® ou à d'autres

boissons énergisantes a été réalisé entre le 15 juillet 2008 (date de la commercialisation du Red Bull<sup>®</sup> avec taurine) et le 31 décembre 2008 (« suivi prospectif des effets indésirables liés à la consommation de boissons énergisantes, fait à la demande du Ministère de la Santé, rapporteuse, Madame Jocelyne Arditti »). Quatre cas de crises convulsives ont été décrits. Trois de ces patients étaient épileptiques connus avec d'autres facteurs favorisants retrouvés à l'interrogatoire (oubli médicamenteux et manque de sommeil). Le quatrième consommateur, âgé de 21 ans, n'avait pas d'antécédent connu. Les auteurs, concluent au faible impact du Red Bull<sup>®</sup> sur la survenue des crises d'épilepsie en accord avec les données issues de pays européens dans lesquels la boisson est commercialisée depuis plus longtemps. Un relai de cette surveillance a été pris à partir de 2009 par l'ANSES (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) qui continue à colliger les effets indésirables de la consommation de ces boissons.

### *Les médicaments*

Pour les crises liées à **la prise de médicaments**, les centres antipoison de San Francisco ont réalisé à 13 ans d'intervalle deux études rétrospectives sur les substances dont la consommation ou surconsommation s'était compliquée de crise d'épilepsie. Dans la première, 191 cas de crises d'épilepsie liées à une prise médicamenteuse ont été déclarés au cours de l'année 1988-1989 (Olson, Kearney et al. 1993). Les médicaments mis en cause étaient des **antidépresseurs tricycliques** dans 55 cas (29%), **la cocaïne** ou autres **psycho stimulants** dans 55 cas (29%), **la diphenhydramine** et autre antihistaminique dans 14 cas (7%), **la théophylline** dans 10 cas (5%) et enfin **l'isoniazide** dans les mêmes proportions. Lors de la deuxième étude couvrant l'année 2003, Thundiyil Jg et al ont retenu cette fois ci 386 cas de crises d'épilepsie (Thundiyil, Kearney et al. 2007). Les profils avaient statistiquement changé puisque 89 cas (23%) étaient liés à l'utilisation de **bupropion**, 32 (8,3%) de **diphenhydramine**, 30 (7,7%) à des **antidépresseurs tricycliques**, 29 (7,5%) à du **tramadol**, 27 (6,9%) à **des amphétamines**, et 23 (5,9%) à de **l'isoniazide**. Une analyse rétrospective des données de pharmacovigilance à partir de 698 000 prescriptions de bupropion en France (Beyens, Guy et al. 2008) a mis en évidence chez 22,5% des patients des complications neurologiques. Il s'agissait le plus souvent de crises, mais chez des patients aux antécédents d'épilepsie dans la plupart des cas.

L'ensemble des résultats analysés portant essentiellement sur des études rétrospectives est rapporté dans le tableau N°8 en annexes.

Steele Mt et coll ont cherché à savoir s'il était pertinent de réaliser systématiquement une recherche de toxiques chez des patients qui se présentaient aux urgences pour une crise d'épilepsie (Steele, Westdorp et al. 2000). Il s'agissait d'une étude rétrospective. Seuls 14 échantillons sur 248 étaient positifs pour des métabolites de la cocaïne (seule substance recherchée avec les amphétamines) et la plupart du temps, chez des patients aux antécédents connus de consommation de drogues illicites. **Les auteurs concluent à la faible rentabilité d'une telle recherche systématique.**

### **Conclusion concernant l'implication des toxiques et des médicaments :**

On retient l'absence d'effet précipitant sur la survenue d'une crise d'épilepsie de la consommation de cannabis (*niveau 4*)

Les données concernant l'usage de la cocaïne et de l'héroïne sont moins claires et incitent à considérer avec circonspection tout évènement critique survenu en lien temporel étroit avec la prise de ces drogues (*niveau 4*)

Il n'existe par contre pas d'argument pour en effectuer systématiquement la recherche par des dosages sanguins et / ou urinaires, sauf indication médico-légale.

Il convient par contre d'être attentif et de rechercher systématiquement :

- La prescription de médicaments comme le tramadol, le bupropion, les antidépresseurs tricycliques ou certains antihistaminiques (diphenhydramine), chez des patients présentant une épilepsie active ou aux antécédents d'épilepsie (*niveau 2*)

Et d'être très attentif :

- au risque de sevrage en benzodiazépine en particulier chez les sujets âgés.

### ***L'alcool***

La relation entre la consommation d'alcool et la survenue de crise d'épilepsie est complexe. Elle met probablement en jeu de nombreux mécanismes tels que :

- les phénomènes de "kindling" (sevrages itératifs),
- l'atrophie cérébrale liée à la consommation chronique d'alcool,
- l'existence de lésions intracérébrales post traumatiques,
- la perturbation des équilibres en neurotransmetteurs par l'alcool (augmentation du niveau de glutamate et baisse des niveaux de GABA).

Une méta-analyse récente retient un risque relatif de développer une épilepsie maladie dans le cadre d'une consommation régulière d'alcool autour de 2,19. Par ailleurs certaines études considérées par cette méta-analyse permettent d'évaluer le risque en fonction de la consommation quotidienne d'alcool. Il existe bien sûr une relation dose/effet, surtout à partir de 24 g/jour (soit 2,5 verres de vin)(Samokhvalov, Irving et al. 2010). Nous retiendrons les recommandations de la Fédération européenne de neurologie (FEN) concernant la prise en charge des crises d'épilepsie liées à la prise d'alcool (Brathen, Ben-Menachem et al. 2005).

Une crise est considérée comme symptomatique d'un sevrage en alcool si elle survient:

- Chez des patients ayant une histoire d'abus chronique d'alcool,
- Chez des patients ayant une consommation régulière associée à une tentative récente de diminution de leur consommation,

- Chez des patients présentant une crise généralisée tonico-clonique associée à des signes cliniques observés lors du sevrage alcoolique tels que la tachycardie, les sueurs, les tremblements...
- Dans les **7 à 48 h suivant la dernière prise d'alcool**.

Pour chercher à établir la fréquence des prises d'alcool, on peut s'aider, selon les recommandations de la FEN, du questionnaire AUDIT ("*Alcohol Use Disorders Identification test*") ou de sa version courte l'AUDIT C pour dépister rapidement les consommations dangereuses et/ou problématiques. (tableau N°9 en annexes). Les seuils pathologiques de 5 pour les hommes et de 4 pour les femmes sont retenus, toutefois les valeurs seuils de la version française de l'AUDIT C ne sont pas définies clairement. On utilisera le questionnaire complet pour lequel il existe une validation de la version française (Gache, Michaud et al. 2005) (cf Annexes). Par contre les analyses biologiques comme les dosages de gamma GT, de la transferrine désialylée (CDT) et du volume globulaire moyen (VGM) ne semblent pas pertinentes pour le dépistage de l'alcoolisme dépendance.

#### **Intérêt du dosage de l'alcoolémie aux urgences :**

Ce dernier peut être utile (quantitatif ou qualitatif) hors contexte médico-légal

- En cas de suspicion d'alcoolisation aiguë massive chez un patient sans notion d'alcoolisation chronique
- En cas de crise survenue chez un patient avec une notion d'alcoolisme chronique mais ne présentant pas les critères de « crise symptomatique aiguë d'un sevrage en alcool » listés ci-dessus. Le dosage de l'alcoolémie dans ce cas, permet de ne pas porter par excès le diagnostic de crise de sevrage

#### **L'imagerie aux urgences.**

Faut-il ou non demander la réalisation d'une imagerie cérébrale en urgence devant une première crise d'épilepsie ? Il s'agit là d'une question fréquente des urgentistes, confrontés à un patient dont l'examen clinique suggère l'existence d'une atteinte du système nerveux central. De nombreux critères ont été proposés pour la réalisation de TDM cérébrale en cas de traumatisme crânien sévère ou modéré (*NICE guidelines for the management of acute injury*, (Halliwell, Jackson et al. 2005), mais pour les crises d'épilepsie, il n'existe pas de consensus.

Les études (tableau N°10 en annexes) qui rapportent les données concernant les examens d'imagerie cérébrale réalisés chez des patients hospitalisés pour une première crise d'épilepsie ne permettent pas de conclure. On note : une variabilité importante du pourcentage d'examens anormaux (de 17 à 57%), une absence de précision dans la plupart des cas des critères radiologiques considérés comme pathologiques, des effectifs très variables et l'utilisation de techniques d'imagerie différentes selon les études réalisées du début des années 1980 ou à la fin des années 1990.

En 1996, un travail fait en commun par les sociétés américaines d'urgentistes, de neurologues, de neurochirurgiens et de neuro-radiologues ((1996) *Practice parameter: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure*) a proposé la réalisation aux urgences d'une TDM

cérébrale dans les cas suivants sans préciser si l'examen devait être réalisé ou non après injection de produit de contraste :

- Déficit focal
- Début focal rapporté par les témoins avant généralisation
- Confusion mentale ou céphalées persistante
- Fièvre
- Traumatisme crânien
- Antécédent néoplasique
- Traitement anticoagulant
- Immunosuppression
- Age >40 ans

Nous proposons de recommander ces critères. Nous suggérons de plus, la réalisation d'une imagerie cérébrale en urgence si le suivi neurologique ultérieur paraît difficile à assurer

### Conclusion à la question 2

Lors de la prise en charge initiale, il est recommandé la prescription systématique des examens ci-dessous afin d'éliminer une crise symptomatique aigue :

- Ionogramme sanguin (*niveau 4*)
- Glycémie capillaire à l'arrivée (*niveau 4*)
- ECG
- Imagerie cérébrale (TDM ou IRM selon l'indication et l'équipement local) en cas de déficit focal, début focal rapporté par les témoins avant généralisation, confusion mentale ou céphalées persistantes, fièvre, traumatisme crânien, antécédent néoplasique, traitement anticoagulant, immunosuppression, âge >40 ans et suivi neurologique incertain (*niveau 2*)

On recommande de rechercher systématiquement

- Prise récente de médicaments tels que le tramadol, le bupropion, des antidépresseurs tricycliques et certains antihistaminiques dont le diphenhydramine (*niveau 4*)
- Un sevrage en benzodiazépine surtout chez le sujet âgé

**On ne recommande pas le dosage systématique de drogues récréatives ou de l'alcoolémie hors contexte médicolégal.**

**Chez le patient alcoolique chronique, on propose par contre le dosage de l'alcoolémie si la crise est survenue en dehors des critères de sevrage proposés par la Fédération Européenne de Neurologie ci-dessus, ceci afin de ne pas poser par excès le diagnostic de crise symptomatique aiguë sur un sevrage en alcool.**

## Traitement d'urgence et sortie du patient

### Traitement en urgence.

Après une crise unique et en cas de retour à un état clinique normal, aucun traitement n'est indiqué. Il n'existe pas de données dans la littérature démontrant l'intérêt de la prescription à cette phase d'un traitement par benzodiazépines orales. Les seules données concernent la prescription de diazépam ponctuellement lors des pics fébriles chez l'enfant afin d'éviter les récives de crises hyperthermique. (Rosman, Colton et al.1993; Verrotti, Latini et al. 2004).

### Sortie du service des urgences

En l'absence de critères d'hospitalisation (cf. ci-dessous) on proposera une sortie au patient en lui recommandant une consultation spécialisée au mieux dans les **15 jours**.

#### Critères de sortie sans hospitalisation :

- Retour à un état clinique basal sans symptôme neurologique,
- Normalité de toutes les investigations cliniques et paracliniques,
- Adhésion au suivi médical ultérieur préconisé,
- Transmission d'un document écrit des recommandations de sortie,
- Transmission au médecin traitant et au neurologue d'un compte rendu médical du passage aux urgences.

#### Recommandations de sortie jusqu'à la consultation spécialisée :

- Respecter un temps de sommeil suffisant,
- Envisager un arrêt de travail en fonction de l'activité professionnelle,
- Eviter les médicaments pro convulsivants, tramadol, bupropion, tricyclique, izoniazide, diphenhydramine (classe des antihistaminiques présent notamment dans NAUTAMINE® et ACTIFED®) liste non exhaustive
- Informer le patient des dangers potentiels de la conduite automobile,
- Eviter la consommation d'alcool,
- Eviter les activités à risque (natation, escalade, plongée sous-marine..) et préférer les douches aux bains.

## Prise en charge différée

### Consultation spécialisée auprès d'un neurologue.

Elle devra avoir lieu dans un délai court de 15 jours pour NICE 2012. On recommande ces mêmes délais. Les objectifs de cette consultation sont de :

1. confirmer ou d'infirmer la suspicion de crise d'épilepsie,
2. poser un diagnostic syndromique et étiologique,
3. évaluer le pronostic et le risque de récurrence,
4. programmer les examens complémentaires si nécessaire,
5. informer le patient sur :
  - a. l'épilepsie en général,
  - b. les facteurs favorisant la survenue des épisodes critiques,
  - c. le déroulement des examens complémentaires,
  - d. les possibilités thérapeutiques et/ou l'abstention thérapeutique,
  - e. les répercussions possibles de l'épilepsie en termes de conduite automobile (dispositions légales), de loisirs, de scolarité, de vie professionnelle et personnelle
  - f. les aspects liés à la grossesse et à la contraception chez les femmes en âge de procréer.

### L'imagerie différée

**Quelle imagerie ?** De nombreux travaux ont établi la supériorité de l'IRM cérébrale par rapport à la TDM en termes de sensibilité et de spécificité lors du bilan étiologique d'une épilepsie (Duncan 1997). L'imagerie de référence est donc **l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**. Les anomalies les plus fréquemment mises en évidence sont : les scléroses de l'hippocampe, les malformations corticales, les malformations vasculaires, les tumeurs intra cérébrales, les lésions cicatricielles corticales acquises.

L'IRM cérébrale est indiquée dans les cas suivants (NICE 2012) dans un délai de **4 semaines** (NICE 2012) :

- point de départ focal (clinique et/ou électrophysiologique),
- déficit focal à l'examen somatique et /ou déficit neuropsychologique,
- suspicion sur l'anamnèse et/ou la clinique et/ou l'électrophysiologie d'une épilepsie généralisée symptomatique,
- en cas de diagnostic syndromique incertain.

Elle n'est par contre pas indispensable, si le diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique est certain et s'il existe une bonne réponse à un premier traitement antiépileptique actif sur ce syndrome (NICE 2012) et (Barkovich, Berkovic et al. 1997).

**Selon quelles modalités ?** En ce qui concerne le protocole technique à réaliser pour faire le bilan d'une épilepsie, on recommande (cf. annexes), un protocole pour l'IRM 1,5 T et un autre pour l'IRM 3T. Comme cela a été avancé par certaines équipes (Saini, Kesavadas et al. 2009) nous avons retenu l'intérêt d'une séquence T2\* ou écho de gradient notamment en cas de suspicion de cavernome ou pour confirmer l'existence de séquelles hémorragiques. En ce qui concerne l'injection de produit de contraste, cette dernière n'est pas systématique, mais nécessaire en cas de suspicion de lésion tumorale, vasculaire ou inflammatoire. Elle est décidée en temps réel par le neuroradiologue après analyses des premières séquences

## L'électro-encéphalogramme (EEG)

Il s'agit d'un examen indispensable au bilan d'une première crise d'épilepsie.

Sous réserve de bien en connaître les limites et de pouvoir corréler l'anamnèse aux anomalies observées, l'EEG permet en effet :

- D'étayer l'hypothèse de la nature épileptique d'un malaise (après un interrogatoire et un examen orientant vers ce diagnostic)
- D'orienter vers un syndrome épileptique particulier
- D'apporter des éléments pronostiques notamment en termes de récurrence

### Limites de l'examen

Il s'agit d'un examen relativement spécifique puisqu'il est le plus souvent normal chez des sujets sains. Des études font état de 0 à 6% d'anomalies lors d'EEG réalisés chez des volontaires sains (Kooi, Guevener et al. 1964; Gregory, Oates et al. 1993; Jabbari, Russo et al. 2000). Ces anomalies, souvent peu spécifiques, correspondent à des ondes lentes ou à des patterns non pathologiques (cf. ci-dessous). Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux anomalies « épileptiformes », le pourcentage de ces dernières chez des patients non épileptiques est plus rare, de l'ordre de 1 à 2% (Zivin and Marsan 1968; Jabbari, Russo et al. 2000). Ces anomalies sont par contre bien plus fréquentes avec donc un risque accru de « faux positifs » chez des patients non épileptiques hospitalisés pour des pathologies neurologiques (Sam and So 2001) ou atteints d'autres pathologies notamment psychiatriques (nombreuses anomalies dans la population psychiatrique traitée (Bridgers 1987), les enfants avec TAHDA (Richer, Shevell et al. 2002)...En ce qui concerne l'aspect EEG chez des patients suspects de syncopes, on retrouve dans deux études rétrospectives, des proportions d'EEG anormaux similaires à ceux de la population générale (28% dans la première étude et 11% dans la deuxième) et des anomalies épileptiformes dans 1,4% et 1,6% des cas respectivement (Abubakr and Wambacq 2005) et (Poliquin-Lasnier and Moore 2009). En ce qui concerne la sensibilité de l'examen, il peut être normal chez un 30 à 50% des patients (Marsan and Zivin 1970; Salinsky, Kanter et al. 1987).

Dans le cadre des recommandations concernant les EEG réalisés après une première crise d'épilepsie, le taux d'anomalie rapporté par les différentes études varie de 21 à 71% (cf. tableau N°11 en annexes), le problème principal étant de savoir ce que les auteurs ont retenu ou non comme anomalie significative.

Le pourcentage d'anomalies inter critiques décelables sur l'EEG augmente lors de la répétition d'examens standards (Salinsky, Kanter et al. 1987; Roupakiotis, Gatzonis et al. 2000), lors de la réalisation d'EEG prolongé après privation de sommeil (Roupakiotis, Gatzonis et al. 2000). Par ailleurs le pourcentage d'anomalies retrouvées lorsque l'EEG est réalisé peu de temps après la crise semble plus important par rapport aux anomalies retrouvées plus à distance : 51% d'anomalies dans les premières 24h versus 34% lorsque l'EEG est réalisé plus tardivement dans l'étude de King et al (King, Newton et al, 1998).

### Recherche d'arguments pour un diagnostic syndromique

La mise en évidence de certains patterns électroencéphalographiques associés à une clinique compatible orientent vers des syndromes épileptiques particuliers (ex décharges de polypointes ondes généralisées dans le cadre des épilepsies généralisées idiopathiques, pointes fonctionnelles dans le cadre des épilepsies focale idiopathiques...).

À l'inverse, il existe de nombreux rythmes électroencéphalographiques considérés comme des variant de la normal sans réel caractère pathologique, qui, en cas de mauvaise interprétation peuvent conduire à tort au diagnostic de « possible épilepsie » (Gilbert and Gartside 2002; Benbadis and Tatum 2003).

Engel en 1984 définit ainsi les patterns qui peuvent conduire à un diagnostic d'épilepsie par excès (Engel 1984) Il nous paraît important de les rappeler :

1. des artéfacts
2. des anomalies transitoires à la signification douteuse :
  - a. pointes en palissades ou *wicket spike* décrites par Reiher et Lebel en 1977 : ondes monophasiques, d'amplitude variable, survenant entre 6 et 11c/s, soit de façon bilatérale ou unilatérale, le plus souvent au niveau des régions temporales, en courtes bouffées et surtout pendant la somnolence. (Reiher and Lebel 1977).
  - b. rythme 6-14c/s, survenant souvent au cours de la somnolence ou du sommeil lent léger en courtes bouffées, de topographie temporo-pariétale bilatérale, avec un rythme soit à 6c/s, soit à 14c/s, soit intriqués.
  - c. pointes sporadiques bénignes du sommeil décrites comme des pointes diphasiques de faible amplitude, survenant essentiellement en projection des régions temporales antérieures ou moyennes de façon uni ou bilatérale.
  - d. rythme psychomoteur variant ou décharge rythmique temporelle moyenne, rythme thêta, observé surtout chez l'adulte jeune au niveau des régions temporelles moyennes, uni ou bilatérales, présent surtout pendant la somnolence.
  - e. pointes fantômes décrites en 1950 par Walter correspondant à des bouffées de pointes ondes de très faible amplitude, bilatérale et synchrones, visibles surtout en périodes de relâchement et de somnolence mais disparaissant en stade 2.

### Évaluation du risque de récurrence

**Le risque de récurrence est important à évaluer puisqu'il déterminera en partie la mise en place ou non d'un traitement après la survenue d'une première crise non provoquée.** Le risque de présenter une deuxième crise d'épilepsie après un premier épisode non traité est estimé entre 40 à 50% dans les deux ans. Ce risque augmente, pour les patients qui présentent des anomalies à l'EEG et une crise symptomatique (Berg 2008). Les taux de récurrence sont par contre bien plus bas (20% à 1 an et 25% à 2 ans), en cas d'examen neurologique et électrophysiologique normaux, comme le soulignent les données de l'étude européenne multicentrique (MESS =Multicenter Epilepsy and Single Seizure

study) (Kim, Johnson et al. 2006). Concernant les données de l'électrophysiologie, seuls 12% de patients rechutent si un EEG standard et un EEG prolongé après privation de sommeil sont normaux (van Donselaar, Schimsheimer et al. 1992)

### Particularité de l'EEG chez le sujet âgé

L'interprétation de l'EEG est encore plus difficile chez le sujet âgé du fait notamment des variations neurophysiologiques liées à l'âge. Les faux positifs pourraient être plus fréquents (McBride, Shih et al. 2002). Par exemple certains auteurs (Silvermann, Busse et al. 1955), retiennent une plus grande fréquence des ondes lentes intermittentes temporales notamment à gauche qui resteraient tout de même assez rares (1 à 2%) chez les sujets âgés sains pour d'autres auteurs (Katz and Horowitz.1982). Il existe de plus, des figures « variantes de la normale » susceptibles d'être interprétées comme des anomalies épileptiformes plus fréquentes chez les sujets âgés (Van Cott ;2002).

**On recommande de réaliser un EEG standard** après la survenue d'un malaise hautement évocateur de crise d'épilepsie pour :

- **étayer l'hypothèse de la nature épileptique d'un malaise (après un interrogatoire et un examen orientant vers ce diagnostic)**
- **orienter vers un syndrome épileptique particulier**
- **apporter des éléments pronostiques pour les risques de récurrence (*niveau 1*)**
- **cet examen devra être réalisé au cours des 4 semaines (NICE 2012) ou, au mieux dans les 24-48 h suivant l'épisode critique si les structures locales le permettent de manière à favoriser la sensibilité**
- **il sera réalisé selon les critères proposés par le groupe de travail sur l'EEG standard de la Ligue Française contre l'épilepsie et de la Société de neurophysiologie Clinique de Langue Française**
- **En cas de normalité de ce premier examen, on discutera la réalisation d'un EEG prolongé après privation de sommeil (NICE 2012) ou la répétition d'un EEG standard (*niveau 2*)**
- **Cet examen devra être interprété par un praticien avec une formation en électrophysiologie en fonction des données de la clinique en étant particulièrement attentif aux figures variantes de la normale, sans caractère pathologique, notamment chez les sujets âgés**
- **Cet examen ne devra pas être prescrit**
  - **Si le malaise est évocateur de syncope**
  - **Pour affirmer la nature épileptique d'un malaise**

## Traitement de la première crise

### La décision de débuter un traitement n'est pas simple.

Elle doit être prise avec le patient, sa famille et/ou ses aidants et le spécialiste, après une discussion sur les risques et les bénéfices attendus du traitement. En effet, il faut pouvoir évaluer lors de cette première consultation le bénéfice à la mise en place d'un traitement par rapport aux risques inhérents à la prise de n'importe quelle molécule antiépileptique, en fonction des caractéristiques du patient et de son épilepsie, de son âge, de son sexe, son mode de vie et des comorbidités associées. Ainsi, suite à ce premier épisode, le praticien devra expliquer de façon adaptée la nature du malaise, les facteurs favorisants et la conduite à tenir en cas de récurrence. Il évaluera ensuite les risques de récurrence en fonction des données de l'EEG, de l'imagerie, de l'anamnèse et de l'examen clinique, (cf. ci-dessous) et en informera le patient. Il discutera alors des possibilités thérapeutiques, des différentes molécules disponibles et adaptées au cas du patient, des bénéfices attendus et des effets secondaires connus. La décision de débuter ou non un traitement sera discutée ensuite avec le patient (et son entourage en fonction des cas), en tenant compte de l'âge, du sexe, des comorbidités (dépression, céphalées, autre pathologie chronique justifiant la prise de traitement au long cours) de la profession, du mode de vie, des projets de vie à plus ou moins longue échéance (notamment la grossesse). En outre, en cas de prescription d'un antiépileptique, le praticien devra expliquer les modalités d'instauration du traitement, de surveillance et de suivi et expliquer la nécessité d'une bonne observance au long cours.

### Risques de récurrence à court et à long terme ?

Comme cela a déjà été cité plus haut, le risque de présenter une deuxième crise d'épilepsie après un premier épisode non traité est estimé entre, 40 à 50% dans les deux ans (Berg 2008). Toutefois une étude prospective réalisée auprès de 106 patients épileptiques nouvellement diagnostiqués a permis d'observer une période de deux ans sans crise chez 73% des patients après 4 ans de suivi et chez 82% après 8 ans (Elwes, Johnson et al. 1984). On peut alors se demander si la mise en place d'un traitement influe ou non le risque de récurrence. Plusieurs études randomisées ont comparé le risque de récurrence au long terme d'une première crise d'épilepsie, après la mise en place d'un traitement soit immédiatement, soit de façon différée: (Camfield, Camfield et al. 1989; Chandra 1992; Beghi, Musicco et al. 1993; Gilad, Lampl et al. 1996; Marson, Jacoby et al. 2005). Les deux plus importantes sont l'étude multicentrique italienne (FIRST : First Seizure Trial Groupe, 1993) et l'étude européenne multicentrique MESS (*Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizure*) (Marsdon 2005), la première s'intéressant uniquement à des premières crises, la seconde incluant les patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée et les patients ayant présenté une crise unique. Dans l'étude MESS, 812 patients (adultes et enfants), recrutés après une première crise (le plus souvent généralisée) ont été répartis en deux groupes, avec et sans traitement et suivis au long cours. Après deux années, le risque de récurrence a été estimé à 32% dans le groupe traité et à 39% dans le groupe non traité. Après 5 ans de suivi, les pourcentages étaient respectivement de 42% en cas de traitement immédiat et 51%, en cas de traitement différé. (Kim, Johnson et al. 2006). L'étude FIRST quant à elle portait sur 419 patients (adultes et enfants). Au sein de ceux randomisés dans le groupe traité, 24% avaient une récurrence dans les deux ans comparés à 42% dans le groupe non traité d'emblée. Ces résultats, somme toute assez encourageants étaient toutefois modérés par les données obtenues après 8 ans de suivi. En effet, à distance, dans l'étude MESS le pourcentage de patients restés 2 ans sans crise était sensiblement identique dans le groupe où le traitement avait été

débuté précocement (95%) par rapport au groupe où le traitement avait été différé, ces données étant corroborées par celles de l'étude FIRST (Leone, Solari et al. 2006). Une étude sur la qualité de vie a été menée en parallèle de l'étude MESS et n'a pas pu mettre en évidence de bénéfices en termes de qualité de vie entre les deux groupes sauf en ce que concerne la conduite automobile (Jacoby, Gamble et al. 2007).

Ainsi, il ne semble pas pertinent de débiter un traitement précocement chez tous des patients ayant présenté une première crise d'épilepsie. Mais existe-t-il un sous-groupe à risque plus élevé de récurrence qui pourrait en bénéficier?

Kim et coll, ont défini un groupe à risques de récurrence précoce chez lequel la mise en place d'un traitement immédiatement après le premier événement critique permet de diminuer le risque de récurrence à 1 an de 57% à 35% et à 3 ans, de 72% à 50% (cf. tableau ci-dessous). (Kim, Johnson et al. 2006)

	Index pronostique
• 1 crise	0
• 2 ou 3 crises	1
• >4 crises	2
• Déficit neurologique (clinique ou neuropsychologique)	1
• EEG anormal	1
<b>Classement des groupes de risques</b>	
• Faible risque	0
• Risque moyen	1
• Risque important	2-4

Ainsi, au vu de ces données, Marson et coll proposent de débiter un traitement après une première crise, (Marson 2008) :

1. si le patient est dans le groupe à risque moyen ou haut
2. s'il est prêt à prendre le traitement.

Récemment une équipe française s'est intéressée au taux de récurrence à 1 an chez 175 patients adultes. Après un premier épisode évocateur de crise, les patients ont été classés en deux groupes

selon qu'ils avaient ou non présentés certaines manifestations cliniques retenues comme intéressantes à rechercher par Van Donselaar et al (1989) :

- Perte de connaissance prolongée avec myoclonies et/ou morsure de langue et raideur généralisée
- Perte de connaissance prolongée avec posture tonique sans myoclonie et/ou morsure de langue
- Perte de connaissance prolongée ou rupture de contact précédées de
  - Sensation de chaleur ascendante de l'estomac vers la gorge
  - Version de la tête d'un côté
  - Raideur ou convulsion de la face ou d'un membre inférieur
  - Perception d'une odeur étrange
- Rupture de contact associée à des automatismes gestuels, des mâchonnements sans souvenirs
- Myoclonies d'un membre ou de la face sans perte de connaissance

La prise en compte de ces critères cliniques semble être importante pour évaluer la récurrence à un an puisque les auteurs rapportent 30% de récurrence à un an dans le groupe avec critères positifs et seulement 8% dans le groupe sans critère clinique positif (Maillard, Jonas et al. 2012).

En cas de survenue de 2 crises, la discussion de débiter un traitement est moins problématique puisque le risque de récurrence est beaucoup plus élevé (autour de 70%) (Hauser, Rich et al. 1998).

***Il semble exister une diminution de la récurrence en cas de mise en place d'un traitement précoce. A long terme par contre ce bénéfice s'estompe, le pronostic étant sensiblement le même que le patient ait été traité précocement ou non.***

***On retient par contre l'existence d'un sous-groupe de patients dont le risque de récurrences précoce est plus élevé et chez lesquels un traitement précoce peut se discuter. Il s'agit de ceux ayant présenté au moins 2 crises et /ou avec des anomalies à l'examen clinique ou électrophysiologique.***

## Risques liés au traitement

Des effets secondaires plus ou moins sévères ont été décrits avec la plupart des traitements antiépileptiques. Leurs survenues dépendent de la molécule, de la posologie, de la vitesse de titration et des caractéristiques propres du patient. Le tableau n°11 en annexes regroupe les effets secondaires les plus fréquents pour chacune des molécules ayant l'indication de monothérapie de première intention.

On retient surtout

- Les éruptions cutanées. Récemment, dans une étude portant sur près de 1600 patients traités par 15 AE différents Arif et al ont rapporté 2.8% d'éruptions cutanées, survenant plus fréquemment sous phénytoïne, carbamazépine et lamotrigine avec un taux très bas (<1%) pour les autres AE (Arif, Buschbaum et al, 2007). En ce qui concerne les atteintes toxidermiques sévères, le DRESS syndrome (souvent confondu avec le syndrome d'hypersensibilité dans les publications) se définit par une atteinte cutanée étendue, une atteinte multi viscérale (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle) une hyper éosinophilie (>1500/mm<sup>3</sup>) et une fièvre. Il survient chez 1/1000 à 1/10000 patients, essentiellement ceux traités par gardénaïl, phénytoïne et carbamazépine, mais il a également été décrit avec le felbamate, le valproate de sodium et la lamotrigine (Taillia, Alla et al ; 2009). On retient le concernant un délai d'apparition des signes cutanés relativement prolongé (3 semaines à 3 mois après le début du traitement), la persistance des manifestations après l'arrêt de l'AE responsable, et, exceptionnellement l'absence possible de toute atteinte cutané. La physiologie de cette entité semble maintenant plus claire et procède probablement d'une réactivation de virus du groupe herpès (HHV6, CMV, EBV) via deux mécanismes (Descamps, Ben said et al ; 2010).
- **Les atteintes hépatiques, surtout avec le valproate de sodium: environ 1/37 000 pour les adolescents (Zaccara, Franciotta et al. 2007).**
- **Les atteintes du métabolisme osseux.** Plusieurs études récentes de revue reprennent les données disponibles sur les interactions entre l'épilepsie, les AE et le métabolisme osseux (Petty, o'Brien et al; 2007). Les différents travaux semblent s'accorder sur la notion de doublement du risque de fracture sous AE par rapport à la population générale même s'il est difficile de faire la part des choses entre la prise de médicaments et les fractures liées aux crises. Il est plus difficile d'avoir une idée précise de l'impact des AE sur le métabolisme osseux. En effet, la plupart des études portent sur de petits échantillons souvent sans groupe contrôle, ne prennent pas suffisamment en compte les facteurs confondants, et n'utilisent pas les mêmes méthodes pour mettre en évidence une atteinte osseuse (ostéodensitométrie biphotonique ou marqueurs biochimiques du turn-over osseux). On retient tout de même une tendance à la diminution du calcium, de la vitamine D, de la densité osseuse et à une augmentation secondaire de la PTH, essentiellement sous phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium et carbamazépine (Petty, o'Brien et al; 2007 ; Nakken and Tauboll ; 2010 ;Verrotti, Coppola et al ; 2010). En ce qui concerne les molécules plus récentes, il ne semble pas exister d'effet sur l'os de la lamotrigine, de la gabapentine et du lévétiracétam, les données étant insuffisantes pour les autres molécules (Verrotti, Coppola et al 2010). Les mécanismes mis en avant pour expliquer cette atteinte osseuse divergent et n'ont pas totalement été élucidés. Il existe

probablement une dégradation de la vitamine D par les inducteurs enzymatiques (mais également retrouvé sous valproate de sodium) ainsi qu'une diminution de l'absorption intestinale du calcium. Toutefois d'autres paramètres peuvent influencer notamment la diminution de l'activité physique et de l'exposition solaire ainsi que les changements hormonaux chez les patients épileptiques. En l'absence de recommandations claires, beaucoup d'auteurs proposent au minimum de veiller à un apport correct en calcium et en vitamine D et suggèrent de prescrire une supplémentation en vitamine D pour tous les patients sous gardénil, phénytoïne carbamazépine et valproate de sodium.

- **Risques psychiatriques et AE** : Plusieurs études relativement récentes se sont intéressées à la prévalence des troubles psychiatriques des patients épileptiques par rapport à la population générale. Une étude réalisée à partir d'une cohorte canadienne de plus de 35 000 patients retrouve une prévalence au cours de la vie de 17.4% de dépression majeure chez les épileptiques pour une valeur de 10.4% dans la population générale contrôle (Tellez-Zenteno, Patten et al ; 2007) D'un point de vue thérapeutique, la FDA a lancé une alerte en 2008 après avoir analysé 199 études (US Food and Drug Administration (2008) Antiepileptic drugs and suicidality) Plusieurs études de grande ampleur ont cherché récemment à répondre à la question soulevée par cette alerte, L'étude publiée par Arana et col a utilisé une base de données médicale du Royaume-Uni pour examiner l'association ou non entre l'utilisation d'AE (pour une épilepsie ou pour une autre raison) et la survenue de tentative de suicide Les auteurs ont ainsi montré qu'il n'existait pas de corrélation entre l'utilisation d'AE et le risque suicidaire chez les patients traités pour une épilepsie ou des troubles bipolaires mais ils retrouvaient par contre une association significative entre le taux de suicide et la prise d'AE chez des patients traités pour une autre indication (douleurs neuropathiques) (Arana, Wentworth et al; 2010). Les deux autres études, ont cherché à savoir si le risque suicidaire était plus lié à l'utilisation de certaines molécules (Andersohn, Schade et al ; 2010. Patorno,.Bohnet al; 2010). Les résultats de ces travaux sont relativement contradictoires même si le travail d'Andersohn et al, à la méthodologie plus robuste, montrait une légère augmentation du risque avec les nouvelles molécules connues pour entraîner des troubles dépressifs (vigabatrin, tiagabine, topiramate, lévétiracétam). A l'heure actuelle, dans l'attente de résultats plus clairs notamment en ce qui concerne les nouvelles molécules, on conseillera une grande prudence lors de la prescription d'AE notamment chez les patients aux antécédents dépressifs, et, le dépistage systématique de ces patients par l'interrogatoire. Il est important de rappeler que tous les antiépileptiques de seconde génération n'exposent probablement pas aux mêmes risques psychologiques. Ainsi, la lamotrigine a obtenu une AMM dans le cadre de la prévention des épisodes dépressifs chez les patients avec des troubles bipolaires (Amann, Born, et al ; 2010). A l'inverse, le levetiracetam et le topiramate présente une tolérance psychiatrique parfois modérée. Ainsi, il est ainsi intéressant de noter que la majorité des arrêts de traitement par lévétiracetam (8%) au sein d'une cohorte écossaise récente était motivée par des troubles neuropsychologiques consistant avant tout en une irritabilité et une agressivité. (Stephen, Kelly et al; g2011)

A côté de ces effets graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital, on retient la présence d'effets secondaires beaucoup plus fréquents et banals avec toutes molécules (céphalées, troubles de la concentration, nausées, vertiges...). Ils doivent absolument être pris en considération compte tenu de leur répercussion sur la vie du patient. En effet, selon certaines études, les patients épileptiques arrêteraient leur traitement dans 10 et 30 % des cas du fait des effets secondaires (Kwan and Brodie 2001). Ces derniers sont d'autant plus difficiles à accepter que le traitement antiépileptique est débuté rapidement. Ainsi l'étude MESS montre qu'il existe plus d'effets secondaires rapportés après un traitement mis en place immédiatement pour une première crise que lors d'un traitement différé (39,4 % versus 30,8 %).

Enfin, nombres d'effets secondaires sont doses dépendants, or des études récentes ont souligné qu'une majorité de patients étaient libres de crise après une première prescription, avec des doses relativement faibles d'antiépileptique. (Kwan and Brodie 2001, Brodie 2007).

**En conclusion à la question : quand débuter un traitement ? On recommande en accord avec NICE 2012 et les données exposées ci-dessus, de proposer un traitement au patient (*niveau 1*)**

- **Après deux crises si les symptômes sont invalidants et présentent un risque pour le patient et/ou son entourage**
- **Après une première crise si :**
  - **Existe un déficit neurologique**
  - **L'EEG montre une activité épileptique non équivoque compatible avec le malaise présenté par le patient**
  - **Existe une anomalie structurale à l'imagerie susceptible d'expliquer le malaise**
  - **Le patient ou ses proches jugent inacceptable le risque de récurrence (à évaluer en fonction du type de crise et du mode de vie du patient)**
  - **Il s'agit de patients particulièrement vulnérables en cas de récurrence**

## Quel traitement ?

### Généralités en ce qui concerne l'instauration du traitement

1. Le choix de l'antiépileptique sera essentiellement guidé par **le syndrome épileptique** et, si celui-ci ne peut être déterminé par le type de crise principal (NICE 2012). Ce choix devra tenir compte des comorbidités associées, du sexe, de l'âge, de l'ethnie et du mode de vie et des préférences du patient.
2. Le traitement devra être instauré par un **spécialiste de l'épilepsie** une fois que le diagnostic d'épilepsie aura été confirmé (NICE 2012)

Actuellement en France, 10 molécules possèdent l'AMM pour un traitement de première intention. Le tableau ci-dessous les présente par ordre de mise sur le marché en France.

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Indication en première intention
phénobarbital (PB)	GARDENAL	Epilepsie généralisée : crises cloniques, toniques, généralisée Epilepsie focale : crise focale avec ou sans généralisation secondaire
phénytoïne (PHT)	DIHYDAN	Epilepsie généralisée, crise tonico-clonique Epilepsie focale : crise focale avec ou sans généralisation secondaire
primidone (PRM)	MYSOLINE	Epilepsie généralisée : crises cloniques, toniques, généralisées Epilepsie focale: crise focale avec ou sans généralisation secondaire
carbamazépine (CBZ)	TEGRETOL	Epilepsie généralisée, tonico-clonique Epilepsie focale : crise focale avec ou sans généralisation secondaire
valproate de sodium (VPA)	DEPAKINE	Epilepsie généralisée : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crise myocloniques, atoniques, Lennox Gastaut Epilepsie focale : crise focale avec ou sans généralisation secondaire
Ethosuximide (ESM)	ZARONTIN	Traitement, en monothérapie ou en association à un autre antiépileptique, des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques
gabapentine (GBP)	NEURONTIN	Epilepsie focale: crise focale avec ou sans généralisation secondaire
lamotrigine (LTG)	LAMICTAL	Epilepsies focales et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques
topiramate (TPM)	EPITOMAX	Epilepsie focale avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées
oxcarbazépine (OxCZ)	TRILEPTAL	Epilepsie focale : crise focale avec ou sans généralisation secondaire
lévétiracétam (LEV)	KEPPRA	Epilepsie focale : crise focale avec ou sans généralisation secondaire  Epilepsie généralisée : crises myocloniques, crises tonico-cloniques <b>uniquement en association</b>

Plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations en termes de traitement :

- le UK National Institute for Health and Clinical Excellence en 2012.
- l’American Academy of Neurology (French, Kanner et al. 2004), qui se prononce essentiellement sur l’efficacité et la tolérance des nouveaux AE en 2004
- la commission “*therapeutic strategy*” de la LICE (Glauser, Ben-Menachem et al. 2006) avec une mise à jour récente (Glauser, Ben-Menachem et al. 2013)

Les recommandations de ces diverses sociétés savantes sont rédigées à partir de l’analyse d’études comparant l’efficacité des traitements en monothérapie dans les épilepsies et d’essais réalisés par les laboratoires pharmaceutiques en vue d’obtenir l’AMM pour un produit.

**Les experts, notamment ceux de la LICE soulignent la faible qualité méthodologique de nombreux travaux ainsi que les biais fréquents en termes de formulation des produits (ex. : forme à libération prolongée ou non), type de patients inclus, doses des antiépileptiques analysées, vitesse de titration qui rendent les comparaisons entre ces études délicates.** En effet, les grandes études randomisées, contrôlées, contre placebo ou molécule de référence sont souvent réalisées par des laboratoires pharmaceutiques. Les biais méthodologiques sont nombreux, aussi bien en termes de patient recrutés (souvent patients souffrant d’épilepsie focale pharmacorésistante, ayant souvent déjà participé à des protocoles) qu’en terme de construction d’étude, souvent pensée afin de favoriser l’antiépileptique commercialisé par le laboratoire. Les recommandations de ces sociétés savantes sont difficiles à comparer du fait de méthodologies différentes utilisées pour analyser les données de la littérature, en particulier vis-à-vis des niveaux de preuve des études. Ceux utilisés le plus souvent et repris par exemple dans NICE 2012 sont les suivants ;

**Ia : revue systématique, ou méta-analyse d’essais contrôlés randomisés**

**Ib : au moins 1 essai contrôlé randomisé**

**II : au moins une étude contrôlée, bien menée sans randomisation**

**IIb : au moins une étude correctement menée ; quasi expérimentale comme une cohorte de patients**

**III : étude expérimentale bien menée, étude descriptive, étude cas-témoins ; série de cas**

**IV : opinion d’expert**

La ligue internationale contre l’épilepsie a retenu des critères plus stricts et plus en rapport avec les études réalisées dans le monde de l’épilepsie. Plusieurs classes ont ainsi été définies. Dans la classe I par exemple, seules les études randomisées contrôlées réunissant 6 critères (type de design, durée minimum, type de sortie d’étude, type d’analyse statistique, supériorité démontrée ou critères particuliers de non infériorité et critère de jugement principal sur l’efficacité) ont été retenues. Ces critères ont d’ailleurs été revus dans la mise à jour récente (Glauser, Ben-Menachem et al 2013). En effet, les biais méthodologiques étant importants, notamment dans les études de non infériorité, et ces dernières étant de plus en plus fréquentes, les auteurs de la mise à jour ont proposé de revoir tous les essais de supériorité négatifs et tous les essais de non infériorité en appliquant une même méthode statistique pour évaluer de façon plus homogène les mesures d’efficacité des études.

Par ailleurs, la plupart des études ne permettent pas de recueillir d’information fiable en ce qui concerne les syndromes épileptiques. Il est ainsi probable que nombre de patients inclus dans des

groupes d'épilepsies généralisées présentent en fait des épilepsies focales avec généralisation secondaire. Les données concernant les antiépileptiques indiqués dans le traitement des épilepsies généralisées sont donc d'autant plus biaisées

C'est pour toutes ces raisons que la communauté épileptologique internationale a été très intéressée par les résultats de l'étude SANAD. Il s'agit d'une vaste étude anglaise, certes ouverte, mais contrôlée, randomisée, visant à comparer l'efficacité de différents antiépileptiques chez des patients présentant une épilepsie focale ou chez des patients atteints d'une épilepsie généralisée ou non classée, en situation plus « écologique ».

Sont présentées ci-dessous sous forme de tableau les molécules préconisées pour les épilepsies focales et pour les épilepsies généralisées par l'American Academy of Neurology (AAN) et l'American Epilepsy Society (AES), par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et par la LICE (un report un peu plus détaillé des recommandations de ces sociétés savantes par syndrome est présenté en annexes). Sont résumées ensuite les études SANAD et quelques autres études. Il faut garder en tête comme le soulignent les auteurs de la mise à jour récente de la LICE que certains éléments sont très difficiles à évaluer dans des études selon les critères retenus et que le praticien est le plus à même d'évaluer la molécule la plus indiquée selon les caractéristiques du patient et de son épilepsie. Enfin, à part dans les recommandations anglaises, il n'y a pas la plupart du temps de considérations économiques. En annexes, un tableau présente le coût du traitement mensuel (pour une dose moyenne) pour les antiépileptiques listés ci-dessus. Il est à noter que les tarifs sont régulièrement renégociés, et ces prix varient donc un peu d'une année sur l'autre.

Deux remarques concernant plus spécifiquement deux molécules :

- peu d'étude de bon niveau concernant le lévétiracetam (KEPPRA) qui est le dernier antiépileptique à avoir obtenu l'AMM de traitement de première intention en France.
- les données récentes issues de l'analyse des registres de grossesse (cf. ci-dessous) incitent à une grande prudence en cas de prescription de valproate de sodium chez une jeune femme. Il s'agit toutefois d'une molécule qui reste intéressante notamment dans certains syndromes généralisés.

## Epilepsie focales

*Traitements antiépileptiques recommandés en première intention par l'American Academy of Neurology associée à l'American Epilepsy Society (AAE&AES), par le UK National Institute for Health and Clinical Excellence en 2012 (NICE), et par la Ligue Internationale contre l'épilepsie (LICE 2013)*

Dénomination Commune Internationale	AAN	NICE	LICE2013
phénobarbital (PB)	A		C
phénytoïne (PHT)	A		A
carbamazépine (CBZ)	A	oui	A
valproate de sodium (VPA)	A	oui	B
gabapentine (GBP)	A		C
lamotrigine (LTG)	A	oui	C
topiramate (TPM)	A		C
oxcarbazépine (OxCZ)	A	oui	C
lévétiracétam (LEV)	NSPP en 2004	oui	A

NSPP : ne se prononcent pas

### SANAD

Dans cette première étude (Marson, Al-Kharusi et al. 2007), 1721 patients (enfants de plus de 4 ans et adultes) ayant présenté au moins deux crises d'épilepsie ont été recrutés. Il s'agissait de patients chez lesquels, les praticiens estimaient aux vues des données de l'interrogatoire et du bilan paraclinique qu'un traitement par carbamazépine (considéré comme le traitement de référence pour une épilepsie focale) était indiqué. Ils ont ensuite été randomisés dans 5 bras afin de comparer l'efficacité de la carbamazépine, la gabapentine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, et le topiramate.

Les auteurs se sont intéressés en priorité au délai d'échec du traitement choisi par randomisation et au temps pour obtenir une rémission d'un an.

- En ce qui concerne le délai d'échec, la **lamotrigine** était significativement meilleure que la carbamazépine, la gabapentine, et le topiramate et montrait un avantage non significatif par rapport à l'oxcarbazépine.
- En ce qui concerne la rémission d'un an, la **carbamazépine** tendait à montrer un avantage non significatif sur la lamotrigine, le topiramate, l'oxcarbazépine et significatif sur la gabapentine.

### *Autres*

Un article, publié dans « Trials » en 2007 (Tudur Smith et al 2007) analyse les données individuelles de patients issus d'essais randomisés contrôlés traités dans 8 revues systématiques Cochrane et les données issues de l'étude SANAD. Ces données concernent le traitement par carbamazépine, valproate de sodium, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine, gabapentine, topiramate ou lamotrigine, pour une épilepsie focale ou généralisée en traitement de première intention. En ce qui concerne les crises focales, (4628 patients) la lamotrigine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine sont les antiépileptiques avec les meilleurs taux de rétention. La lamotrigine semble mieux tolérée mais est peut-être un peu moins efficace que la carbamazépine par rapport au délai de survenue d'une nouvelle crise.

Enfin, une étude très récente prospective, randomisée contrôlée conclut à une efficacité et une tolérance comparable entre 2 g de lévétiracétam et 200 mg de lamotrigine pour le traitement initial après deux crises focales ou secondairement généralisées (Rosenow, Schade-Brittinger et al. 2012)

**Au total, on retient en première intention pour les épilepsies focales les molécules suivantes, (proposées par ordre alphabétiques) (niveau 1) : la carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine. Ces choix recourent les recommandations des sociétés savantes après une analyse de la littérature (on rappelle que les critères retenus par la LICE 2013 pour les niveaux de preuve des études sont extrêmement stricts, beaucoup de leur niveau de preuve 2 correspondant à des niveaux de preuve 1 selon la méthodologie retenue par l'HAS par exemple) et les résultats de l'étude SANAD.**

## Epilepsies généralisées

*Traitements antiépileptiques recommandés en première intention par l'American Academy of Neurology associée à l'American Epilepsy Society (AAE&AES), par le UK National Institute for Health and Clinical Excellence en 2012 (NICE), et par la Ligue Internationale contre l'épilepsie (LICE 2013)*

Dénomination Commune Internationale	AAN & AES 2004	NICE				LICE 2013		
		EMJ	EGI	EGI avec crise TCG seules	EAA	Crise tonico clonique	EMJ	Crise absence chez enfants
phénobarbital (PB)	Crise absence					C		
phénytoïne (PHT)						C		
carbamazépine (CBZ)				OUI		C		
valproate de sodium (VPA)		OUI	OUI	OUI	OUI	C	D	A
Ethosuximide (ESM)					OUI			A
gabapentine (GBP)	NON					D		
lamotrigine (LTG)	B	OUI	OUI	OUI	OUI	C		C
topiramate (TPM)	NON	OUI	OUI			C	D	
oxcarbazépine (OxCZ)	NON			OUI		C		
lévétiracétam (LEV)	NON	OUI	OUI			D		NSPP

*NSPP : ne se prononcent pas/ EMJ Epilepsie Myoclonique Juvénile/EGI Epilepsie Généralisée Idiopathique*

### SANAD

Dans la deuxième étude SANAD, 716 patients présentant une épilepsie avec des crises d'emblée généralisées ou non classées, ont été randomisés en 3 groupes afin de comparer l'efficacité du valproate de sodium, de la lamotrigine et du topiramate dans cette indication (Marson, Al-Kharusi et al. 2007).

Il ressortait ainsi de cette étude que:

- **le valproate de sodium** est plus efficace pour prévenir l'échec du traitement comparé à la lamotrigine et au topiramate

- En termes de rémission, le valproate de sodium est supérieur à la lamotrigine mais il n'existe pas de différences significatives par rapport au topiramate

Les auteurs concluent donc d'un point de vue pratique que le valproate de sodium est mieux toléré que le topiramate et plus efficace que la lamotrigine et doit donc être considéré en première intention pour ces patient sauf s'il s'agit de femme en âge de procréer.

### **Autres**

Dans l'article publié dans « Trials » (Tudur Smith 2007) les résultats pour les crises généralisées (issues de l'analyse des données de 1 790 patients) retiennent le valproate de sodium et la phénytoïne comme étant les deux molécules avec la meilleure combinaison entre le contrôle des crises et la tolérance.

En 2005, un consensus d'experts a été réalisé en adressant une enquête à 48 experts américains afin de recueillir leur opinion sur les stratégies de traitement antiépileptiques les plus adaptées selon eux en fonction des situations cliniques. Les experts retenaient alors le valproate de sodium comme étant la molécule la plus adaptée en première intention pour les crises généralisée tonico-cloniques, les absences et les myoclonies. La lamotrigine et le topiramate étaient également indiqués pour les crises tonico cloniques seules. Ils retenaient également l'éthosuccimide comme une molécule de choix pour le traitement des absences. Pour les femmes en âge de procréer, la lamotrigine apparaissait comme le traitement de choix en première intention (Karciski, Morell et al, 2005).

**Au total. En ce qui concerne les épilepsies généralisées, les études dont nous disposons sont de qualité moindre par rapport à celles réalisées dans les épilepsies focales. Par ailleurs nous rappelons que de nombreux patients présentant en fait des épilepsies focales avec des crises secondairement généralisées sont inclus dans les études de traitement pour les épilepsies généralisées, biaisant ainsi les résultats. Nous nous sommes donc particulièrement appuyés sur les résultats de l'étude SANAD ainsi que sur l'enquête auprès des experts pour les recommandations de traitement de première intention que nous formulons ci-dessous (niveau 2)**

**En cas de suspicion d'épilepsie généralisée idiopathique avec crise tonico-clonique généralisée seules:**

- *La lamotrigine et le valproate de sodium* sont recommandés en première intention.
- Chez la femme en âge de procréer *la lamotrigine* est à privilégier.

**En cas de suspicion d'une épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) :**

- *La lamotrigine et le valproate de sodium* sont recommandés en première intention.
- Chez la femme en âge de procréer *la lamotrigine* est à privilégier.
- A noter que *la lamotrigine* peut majorer les myoclonies.

**En cas de suspicion d'épilepsie absence.**

- *La lamotrigine et le valproate de sodium* sont recommandés en première intention.
- Chez la femme en âge de procréer *la lamotrigine* est à privilégier.

- ***L'éthosuximide***, médicament de référence dans les absences de l'enfant n'est pas à privilégier dans le cadre des épilepsies de l'adulte jeune car des crises généralisées associées sont possibles dans ce syndrome et peuvent être majorées par *l'éthosuximide*.

## Surveillance

### *Biologique*

Cet aspect est abordé dans les recommandations anglaises (NICE 2012) qui proposent de réaliser un dosage de la molécule antiépileptique dans les circonstances suivantes :

- Recherche d'une prise irrégulière ou d'une absence de prise du traitement
- Suspicion de toxicité liée à un surdosage médicamenteux
- Ajustement des doses pour certains antiépileptiques au spectre étroit (ex phénytoïne)
- Dans certaines conditions particulières telles que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, la grossesse, la survenue d'un état de mal...
- Lors de la gestion d'interactions médicamenteuses.

Plus récemment, une sous-commission de la LICE s'est intéressée à ce sujet (Patsalos, Berry et al. 2008). Les experts consultés insistent tout d'abord sur certaines définitions.

Ils insistent en effet sur l'importance de ne pas confondre les notions de zones de référence et de zone thérapeutique pour une molécule antiépileptique. En effet :

- **La zone de référence** correspond à l'écart de concentration de la molécule antiépileptique en dessous de laquelle un effet est peu susceptible d'être observé et au-dessus de laquelle une toxicité a de fort risque d'apparaître.
- **La zone thérapeutique**, quant à elle, est définie individuellement comme la concentration de la molécule antiépileptique correspondant à la meilleure réponse thérapeutique chez un patient donné.

Du fait de l'existence de grandes variations inter individuelles en ce qui concerne le métabolisme et l'efficacité des molécules antiépileptiques, la zone de référence et la zone thérapeutique ne se recouvrent par forcément chez certains patients.

Les experts participant à la sous-commission de la LICE, retiennent les mêmes indications de dosage que celles listées ci-dessus, mais proposent également un dosage dans les situations suivantes :

- Lors du changement de formulation ou de passage à un générique
- Si les crises persistent malgré une posologie correcte

- Quand survient un changement inexpliqué de réponse thérapeutique
- Après l'initiation du traitement, un peu à distance afin de déterminer la zone thérapeutique du patient.

### *Clinique et en particulier l'humeur*

En 2008, la FDA a lancé une alerte à destination des professionnels de santé pour les informer de l'existence d'un risque augmenté de suicide avec certains antiépileptiques. Dans les suites, de nombreuses études et méta analyses ont été publiées et récemment la Ligue Internationale contre l'épilepsie a publié un consensus d'expert sur le sujet (Mula, Kanner et al. 2013). Ils concluent que la prise de certains antiépileptiques peut effectivement être associée à un risque majoré de troubles du comportement et d'idée suicidaire. Ce dernier toutefois, même s'il est avéré reste probablement très faible et ne doit pas conduire à l'arrêt ou l'absence d'introduction d'un traitement s'il est nécessaire d'un point de vue épileptologique. Lors de l'introduction d'un antiépileptique, le prescripteur devra toutefois informer le patient de la nécessité de signaler tout changement d'humeur ou apparition d'idée suicidaire et devra rechercher des signes de dépression sous-jacente ou d'antécédent personnels ou familiaux.

### *Situations particulières*

#### **Contraception**

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, et dans une moindre mesure le topiramate et l'oxcarbazépine augmentent la clairance de la contraception orale (Pennell, Gidal et al. 2007).

La contraception progestative pure ainsi que les implants progestatifs ne sont pas recommandés en cas de prise d'antiépileptiques inducteurs (NICE 2012).

Par ailleurs, les contraceptions œstro-progestatives tendent à augmenter quelque peu la clairance de la lamotrigine.

#### **Grossesse**

Plus que l'épilepsie ou la survenue de crises, c'est l'exposition à des AE au cours du premier trimestre de la grossesse qui apparaît comme le facteur de risque principal de survenue de malformations congénitales dans de nombreux travaux. De façon générale, parmi les anomalies détectées à la naissance, on distingue les anomalies majeures qui interfèrent de manière significative avec la fonction de l'organe et nécessitent souvent une intervention, et les anomalies mineures (Holmes, et al. 2001). Pour les premières, on décrit essentiellement des atteintes cardiaques (tétralogie de Fallot, coarctation de l'aorte, sténose de l'artère pulmonaire, anomalies septales), des anomalies de fermeture du tube neural (surtout le spina bifida), des hypospadias, et des fentes labiales ou palatines. Les malformations mineures concernent essentiellement des anomalies de la ligne médiane (hypertélorisme, épicanthus..) et, ne sont pas prises en compte lors des analyses statistiques. Dans la population générale, le risque de malformation majeure (MM) est estimé entre 1.6 et 2.1% des grossesses (Meador, et al. 2008). Afin d'évaluer la répercussion de l'épilepsie et des différents AE chez les femmes épileptiques enceintes, plusieurs registres de grossesse ont vu le jour

dans les années 1990. Les principaux sont le registre Nord-américain (*North American AED Pregnancy Registry*), le registre du Royaume Uni (*UK Epilepsy and Pregnancy Registry*), et le registre international incluant 40 pays majoritairement européens (*EURAP: European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy*). Il existe également des registres nationaux (Australie, Danemark), ou mis en place par des groupes industriels (*GSK International Lamotrigine Registry*, *UCB Keppra Registry*). Avant toute analyse des données issues de ces registres, il faut garder en mémoire que le mode de recueil des données pertinentes diffère (de la déclaration réalisée par un médecin à l'auto-déclaration par la patiente) (Tomson, *et al.* 2010) et que des facteurs de confusion importants comme, l'âge de la mère au moment de la grossesse, l'existence ou non de malformations congénitales dans la famille ou au cours de grossesses antérieures, la prise concomitante de toxiques (tabac, alcool), le type d'épilepsie, la survenue de crises pendant la grossesse, les pathologies associées, la situation socio-économique, la qualité du suivi neurologique et obstétrical, l'existence ou non d'une supplémentation folique ne sont pas toujours contrôlés. Par ailleurs, la période où le dépistage est réalisé est importante puisque le nombre de malformations détectées augmente avec le temps (+ 25% entre le dépistage précoce après la naissance et à 1 an dans le cas du registre australien) (Vajda, *et al.* 2011).

**Récapitulatif des principales données issues des 4 registres internationaux principaux.**

Registre	Registre australien (Vajda, 2010)	Registre Nord américain (Holmes, <i>et al.</i> 2011)	Registre anglais (données retranscrites lors de l' <i>European Congress of Epilepsy</i> à Rhodes juillet 2010)	EURAP (Tomson, <i>et al.</i> 2011)
Type d'étude	Prospectif/ rétrospectif	Prospectif/ rétrospectif	Prospectif	Prospectif/ rétrospectif
Nombre de grossesses analysées	1 617	6 857 fin 2010	7 739	6 919
Moment du recueil	Dans les 12 mois	Précoce dans les 3 mois	Précoce dans les 3 mois	Précoce et 1 an
% de MM sans traitement	5,2 (139)		2,44 (463)	
% de MM sous polythérapie*			6%*	9,8%*
% de MM sous monothérapie			3,33 (4 722)	3,3 (4 540)
% de MM sous carbamazépine	6,3 (301)	2,9 (1 012)	2,56	5,6 (1 402)
% de MM sous lamotrigine	5,2 (231)	1,9 (1 441)	2,25	2,9 (1 280)
% de MM sous valproate de sodium	16,3 (215)		6,16	9,7 (1 010)
% de MM sous phénytoïne	2,9 (35)		7,14	5,8 (103)
% de MM sous phénobarbital				7.4(217)
% de MM sous topiramate	3.2(31)		5.3	6.8 (73)
% de MM sous levetiracétam	0(22)		0 (197)	1.6 (126)

MM Malformation Majeure \* Données plus anciennes (Meador, *et al.* 2008)

On retient que 500 cas de femmes enceintes sous une même monothérapie sont nécessaires pour déterminer des différences entre les AE en termes de pourcentage de malformations majeures à la naissance.

Le tableau ci-dessus présente les données issues des principaux registres concernant le type d'étude, le nombre de grossesses analysées et les pourcentages de malformations majeures observées sous monothérapie et poly thérapie.

En termes de molécule, il semble exister un risque nettement plus important de malformation majeure (MM) lors d'une grossesse menée sous valproate de sodium, par rapport à d'autre monothérapie (cf. tableau). Jentink et al, dans une méta-analyse récente retrouvent une augmentation significative de six malformations majeures sous valproate de sodium : le spina bifida essentiellement puis des anomalies du septum auriculaire, des fentes palatines, des hypospadias, des polydactylies et des craniosténoses (Jentink, *et al.* 2010a). Les données sont moins inquiétantes pour la carbamazépine et la lamotrigine pour lesquelles suffisamment de données sont également colligées. Une revue de la littérature récente sur plus de 2500 grossesses exposées au cours de premier trimestre à de la carbamazépine en monothérapie rapporte une prévalence de MM autour de 3,3%. Seul le spina bifida paraît associé de manière significative à l'exposition à la carbamazépine mais dans des proportions moins importantes que lors de l'exposition au valproate de sodium (Jentink, *et al.* 2010b) . En ce qui concerne les MM sous lamotrigine en monothérapie, les données semblent assez rassurantes. En 2008 le registre américain signalait un taux relativement modéré de MM (2.3 % chez 684 enfants). La publication du registre mis en place par GlaxoSmithKline il y a 18 ans et qui a colligé plus de 1500 grossesses exposées au premier trimestre au Lamictal®, avance un taux de MM proche autour de 2,2 % en monothérapie sans majoration spécifique d'un type d'anomalie et en particulier sans majoration du nombre de fente palatine (Cunnington, *et al.* 2011). Concernant les molécules plus récentes ou moins prescrites au cours de la grossesse, une cohorte prospective danoise, a été publiée récemment (Molgaard-Nielsen and Hviid 2011). Les auteurs ont analysé les données de 1532 grossesses exposées lors du premier trimestre à de la lamotrigine, de l'oxcarbazépine, du topiramate, de la gabapentine ou du lévétiracétam. Quarante-neuf enfants ont été diagnostiqués avec une MM (soit 3,2%) comparés à 19 911 cas de MM parmi 836 263 grossesses non exposées (soit 2,4%) incitant les auteurs à conclure que l'exposition à ces nouveaux AE lors du premier trimestre de la grossesse n'entraînait pas d'augmentation significative du pourcentage de MM. Pour le lévétiracétam les quelques données actuellement disponibles sont assez rassurantes puisqu'aucune malformation n'a été recensée parmi les 197 femmes traitées en monothérapie issues du registre anglais (données retranscrites lors de l'*European Congress of Epilepsy*, Rhodes juillet 2010) ni chez les 58 issues du registre danois (Molgaard-Nielsen and Hviid 2011) et que les données récentes d'EURAP rapportent un taux de 1,6% parmi 126 patientes en monothérapie (tableau). Pour le topiramate, la prudence s'impose. En effet, le taux de MM rapportés est de 4,6% chez 108 grossesses menées en monothérapie (registre danois) (Molgaard-Nielsen and Hviid 2011) et de 8,6% lors de grossesses menées sous des polythérapie incluant le topiramate chez 162 patientes du registre anglais (données retranscrites lors de l'*European Congress of Epilepsy*, Rhodes juillet 2010). A noter par ailleurs une alerte datée du 3/4/2011 de la FDA rendant compte d'une augmentation de la prévalence des fentes sous topiramate observée dans le registre nord-américain.

Enfin, en ce qui concerne l'oxcarbazépine, l'étude danoise rapporte un taux de MM de 2,8% parmi les 393 grossesses exposées à cette monothérapie. Il s'agit de donnée assez proches de celles publiées par Montouris G et al qui retrouvaient à partir de 248 grossesses colligées des taux de MM de 2,4% en monothérapie et 6,6 en polythérapie (Montouris 2005). Les résultats de l'étude récente issue des données d'EURAP permettent d'apprécier la relation entre la dose et les malformations majeures pour 4 monothérapies principales: le phénobarbital, la carbamazépine, la lamotrigine et le valproate de sodium (Tomson, *et al.* 2011). Sur 4 540 grossesses traitées en monothérapie, suivies prospectivement plus d'un an après l'accouchement, l'étude met en évidence une relation entre la dose d'AE et les anomalies à la naissance, pour toutes les monothérapies, mais essentiellement avec le valproate de sodium au-dessus de 700 mg/j et surtout de 1500 mg/j. Cette relation avec la dose est également présente pour le phénobarbital au-dessus de 150 mg/j et, dans une moindre mesure pour la carbamazépine au-dessus de 1 000 mg/j. Dans cette étude, les taux moindres de MM sont observés chez des femmes traitées par lamotrigine à une dose inférieure à 300 mg/j et par carbamazépine à condition que la dose quotidienne soit inférieure à 400 mg/j.

En ce qui concerne le développement cognitif des enfants exposés in utero, les études se multiplient depuis maintenant une dizaine d'année, souvent difficiles à interpréter et à comparer du fait des nombreux facteurs de confusion. Des groupes ont publié récemment des données assez bien contrôlées qui permettent d'avancer dans les connaissances. Il s'agit des données du NEAD (*Neurodevelopmental Effect of Antiepileptic drugs Group*), du *Liverpool and Manchester neurodevelopmental group*, du *Kerala Registry* et du *UK epilepsy and pregnancy registry*. Certains de ces travaux ne comportent pas de groupe contrôle et la plupart n'utilisent pas de méthode standardisée d'évaluation des enfants mais ils permettent de comparer différents médicaments et prennent en compte de nombreux facteurs de confusion. Plusieurs éléments semblent susceptibles d'influencer significativement le développement cognitif ultérieur des enfants nés de mère épileptique : l'existence d'un QI maternel bas (Vinten, *et al.* 2005) (mais *a priori*, pas le QI paternel) (Meador, *et al.* 2011a), la survenue de plusieurs crises généralisées pendant la grossesse (Adab, *et al.* 2004) et la prise de certains AE. En effet, malgré les difficultés à extraire des données fiables, on s'accorde sur le risque d'un développement cognitif péjoratif sous certains AE (Meador 2002) ainsi que sur un niveau moins bon des performances scolaires pour les enfants dont la grossesse a été exposée à des polythérapies (Forsberg, *et al.* 2011) ou au valproate de sodium (Adab, *et al.* 2004). En ce qui concerne les données pour chacune des monothérapies les plus utilisées, en 2009, l'équipe du NEAD a publié les résultats intermédiaires à 3 ans du suivi cognitif d'une cohorte de 309 enfants exposés à une monothérapie antiépileptique pendant la grossesse. En moyenne, les enfants exposés au valproate de sodium avaient un QI inférieur aux enfants exposés aux autres monothérapies (une différence moyenne de 9 points par rapport à la lamotrigine, de 7 points avec la phénytoïne et de 6 point avec la carbamazépine). De plus ces résultats semblaient liés à la dose d'antiépileptique et indépendants de l'âge ou du QI maternel, et de l'utilisation ou non de folates (Meador, *et al.* 2009). La même équipe a ensuite analysé les résultats en s'intéressant plus spécifiquement aux capacités verbales et non verbales en fonction de l'exposition à chaque molécule. Les auteurs rapportent ainsi des capacités verbales moindres chez tous les enfants, quel que soit l'AE utilisé avec peut-être un effet discrètement favorable de la prise de folates pendant la période préconceptionnelle. Les performances les plus mauvaises sont rapportées chez les enfants exposés au valproate de sodium non seulement en ce qui concerne les sub-tests verbaux mais également non verbaux. (Meador, *et*

al. 2011b). Ces données ont été confirmées par les résultats du suivi à 6 ans sur 224 enfants (Meador, *et al.* 2013). Les données concernant le valproate de sodium ont été confirmées par d'autres études, notamment celles du *Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group* (Bromley, *et al.* 2010). Les auteurs ont en effet observé au sein de leur cohorte, un développement cognitif précoce moins bon chez les enfants exposés in utero à du valproate de sodium par rapport aux enfants « contrôles » sans exposition à des antiépileptiques ou ceux exposés à la carbamazépine ou à la lamotrigine. Ces résultats ont été confirmés à l'âge de 6 ans pour tous les sub-tests portant sur les capacités verbales, attentionnelles, d'apprentissage et de mémorisation. Seule l'attention visuelle semblait préservée chez les enfants exposés in utero à du valproate de sodium. Par ailleurs les auteurs qui suivent cette cohorte ont récemment rapporté une augmentation de la fréquence des troubles neurodéveloppementaux dans le groupe « valproate de sodium » (Bromley, *et al.* 2013) données concordantes avec des études rétrospectives plus anciennes (Rasalam, *et al.* 2005).

Les données concernant les autres monothérapies semblent pour l'instant moins claires. En ce qui concerne la carbamazépine plusieurs études ne mettent pas en évidence de difficultés particulières chez les enfants exposés in utero à cette molécule (Bromley, *et al.* 2010 ; Gaily, *et al.* 2004). Il pourrait toutefois exister un aspect lié à la dose comme le souligne l'équipe de Meador (Meador, *et al.* 2011b).

Pour l'instant les données issues notamment du *Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group* (Bromley, *et al.* 2010) et du registre UK (Cummings, *et al.* 2011) sont assez rassurantes concernant la lamotrigine. De même pour le lévétiracétam, les premières données publiées ne mettent pas en évidence de différence significative entre le développement cognitif précoce chez des enfants « contrôles » nés de mère épileptiques non traitées pendant la grossesse et des enfants exposés à du lévétiracétam au cours du premier trimestre de la grossesse (Shallcross, *et al.* 2011). Bien sûr il s'agit des premiers résultats publiés à partir de ces cohortes qui devront être confirmés par la suite.

Les données concernant la gestion d'une grossesse sous antiépileptique évoluent assez rapidement ces dernières années et les recommandations sont donc susceptibles de changer rapidement. On retiendra toutefois, la nécessité de :

- planifier la grossesse ;
- envisager éventuellement l'arrêt du traitement lorsque cela est possible, au moins six mois avant la conception afin d'évaluer une éventuelle récurrence critique ;
- simplifier tant que faire se peut le traitement, en privilégiant absolument une monothérapie et en cas de polythérapie en supprimant au maximum le valproate de sodium de celle-ci ;
- privilégier la dose minimale efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées notamment pendant le premier trimestre ;
- éviter au maximum la prescription de valproate de sodium ;
- discuter la réalisation d'un dosage de référence avant la grossesse lorsque l'épilepsie est stable sous une monothérapie, et notamment s'il s'agit de la lamotrigine ;

- débiter une supplémentation folique d'au moins 0,4 mg/j (en général 5 mg/j) deux mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre ;
- éviter le valproate de sodium et la carbamazépine en cas d'antécédents familiaux de spina bifida ;
- essayer de maintenir des doses de lamotrigine sous 300 mg/j et de valproate de sodium sous 750 mg/j ;
- privilégier les formes à libération prolongée et essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses ;
- adresser la patiente à un gynécologue spécialisé dans le dépistage des malformations et discuter avec lui la réalisation d'une échographie supplémentaire à 18 SA pour un dépistage plus précis.

### Sujet âgé

Comme proposé par le groupe de réflexion sur l'épilepsie du sujet âgé, il est sans doute préférable dans cette population de raisonner en termes de type de crise plutôt qu'en syndrome épileptique (Dupont, Verny et al.2009). En effet les crises symptomatiques aiguës semblent plus fréquentes dans cette population par rapport aux patients plus jeunes (Loiseau, Loiseau et al.1990) et il est sans doute préférable de réfléchir en termes de type de crise, de terrains sous-jacent pour le choix de l'antiépileptique et de rechercher les facteurs précipitants éventuels (trouble métabolique, infectieux, etc. ) conformément au modèle de raisonnement proposé par JP Bouchon et déjà envisagé plus haut.

Le praticien devra avant tout tenir compte des changements physiologiques liés à l'âge et susceptibles d'avoir une répercussion sur la pharmacocinétique de l'antiépileptiques (diminution de la concentration en albumine influençant la liaison protéique, modification de la clairance rénale..). Une étude récente de la clairance du lévétiracetam chez la personne âgée, retrouve par exemple une diminution majeure de cette dernière justifiant une diminution des doses d'environ 30 % par rapport aux doses habituelles chez les 66-80 ans et de 50% chez les 81-96 ans (Contin, Mohamed et al.2012). On note par contre une faible répercussion de l'âge sur la glucuronidation (Leppik. 2006).

En ce qui concerne le choix de la molécule, peu d'étude permettent de répondre à la question du traitement antiépileptique le mieux adapté à la personne âgée. Une des plus anciennes réalisée en 2005 a porté sur 593 patients de plus de 60 ans, débutant une épilepsie et randomisés en double aveugle entre 3 monothérapies : 150 mg de lamotrigine, 600 mg de carbamazépine (à libération immédiate) ou 1500 mg de gabapentine. A l'issue des 12 mois de l'étude, le contrôle des crises était similaire dans les trois groupes même s'il existait une tendance non significative à une efficacité supérieure de la carbamazépine. Par contre, les auteurs notaient une meilleure tolérance et donc de meilleurs taux de rétention pour la lamotrigine et la gabapentine (Rowan, Ramsay et al. 2005). Dans les suites, une autre étude randomisée lamotrigine versus carbamazépine en monothérapie chez les plus de 65 ans retrouvait des résultats similaires : une tendance à une meilleure efficacité de la carbamazépine avec une meilleure tolérance de la lamotrigine (Saetre, Perucca et al 2007) sans véritable différence en termes de qualité de vie (Saetre, Abdelnoor et al. 2010).

Dans sa mise à jour récente, la LICE retient comme antiépileptique « comparateur » chez les patients âgés débutant une épilepsie focale, la gabapentine et la lamotrigine. Toujours selon ce travail, la gabapentine et la lamotrigine présentent une efficacité établie pour les épilepsies focales chez le sujet âgé (niveau A), la carbamazépine est considérée comme étant possiblement efficace (niveau C). Enfin le topiramate et le valproate de sodium sont considérés comme de plus faible niveau (D) dans cette indication (Glauser, Ben-Menachem et al 2013).

Enfin, quelle que soit la molécule choisie, il pourrait être particulièrement intéressant chez le sujet âgé de privilégier des posologies assez faibles d'antiépileptiques. En effet il existe des éléments pour penser que lors de la première monothérapie, bon nombre de patients pourraient être contrôlés par des petites doses (Kwan and Brodie. 2001) et ce pourrait être particulièrement vrai chez les sujets âgés ces derniers développant également des effets secondaires pour des doses moindres par rapport aux sujets plus jeunes (Brodie, Overstall et al. 1999). Une étude sur le topiramate confirme ces données retrouvant une efficacité similaire de 50 mg/j de topiramate par jour comparés à 200 mg/j avec par contre une meilleure tolérance (Ramsay, Uthman et al. 2008).

## Education thérapeutique

Selon la définition de l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient est un « processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient ». Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé. La loi HPST de juillet 2009 a offert un cadre légal à l'éducation thérapeutique qui est pour l'instant peu développée dans l'épilepsie mais se développe actuellement dans de nombreux centres. Les programmes sont structurés par la Haute Autorité de Santé. Ils sont centrés sur le patient et ont pour objectif de favoriser le développement ou l'acquisition de certaines « compétences » par le patient. Les programmes d'ETP s'articulent autour de 3 grands axes (référentiel de compétence développé par le groupe de travail sur l'éducation thérapeutique (LFCE, FFRE, CNE) :

- Le savoir théorique
  - Comprendre sa maladie
    - décrire les symptômes,
    - connaître les mécanismes d'une crise et ses conséquences
    - connaître les bases physiologiques et anatomiques du cerveau
    - connaître les causes de la maladie
    - connaître les comorbidités psychiatriques
  - Comprendre les explorations

- EEG (pourquoi, comment)
  - Imagerie
- Connaître le traitement et sa prise en charge
  - Nommer le traitement et ses doses
  - Connaître les règles de prise du médicament
  - Savoir que faire en cas d'oubli
- Connaître et reconnaître les effets secondaires
- Connaître les interactions avec d'autres médicaments
- Comprendre ce qu'est un générique
- Connaître et comprendre les traitements non médicamenteux
  - Chirurgie ?
  - Stimulation du nerf vague ?
  - Médecines « parallèles »
- Les savoirs faire
  - Repérer et éviter les facteurs favorisant les crises
    - Alcool, tabac, alimentation
    - Sommeil, autre traitement
  - Repérer et éviter les situations dangereuses
    - Loisir, sports
    - Conduite automobile
    - Aménagement de l'environnement quotidien, surveillance nocturne
  - Gérer les situations particulières
    - Contraception, grossesse
    - Travail, école
- Le savoir être
  - Expliquer sa maladie à ses proches
  - Demander de l'aide en cas de prodromes

- Gérer le suivi médical
- Exprimer ses émotions vis à vis de l'épilepsie
- Rester en capacité de faire des projets
- Eviter l'isolement
- Vivre une vie sentimentale et sexuelle normale
- Etre capable de définir des personnes ressources

## Annexes

### Epidémiologie

Tableau N°1 Prévalence de l'épilepsie pour 1 000 ajustée à l'âge

Pays	Auteurs	Méthode	Sexe	Population	Nombre de cas	Prévalence pour 1 000*
États-Unis, 1940	(Hauser, Annegers et al. 1991)	Base de données	M>F	24 764	66	2,7
États-Unis, 1950	(Hauser, Annegers et al. 1991)	Base de données	M>F	28 241	124	4,5
États-Unis, 1960	(Hauser, Annegers et al. 1991)	Base de données	M>F	39 005	198	5,5
États-Unis, 1970	(Hauser, Annegers et al. 1991)	Base de données	M>F	52 629	285	5,7
États-Unis, 1980	(Hauser, Annegers et al. 1991)	Base de données	M<F	56 477	383	7,1
Canada	(Wiebe, Bellhouse et al. 1999)	Porte-à-porte	ND	-	313	5,2
Canada	(Tellez-Zenteno, Matijevic et al. 2004)	Porte-à-porte	ND	49 026	241	5,0
Royaume-Uni	(Brewis, Poskanzer et al. 1966)	Base de données	ND	497 707	340	5,5
Royaume-Uni	(Wallace, Shorvon et al. 1998)	Base de données	ND	2 052 922	10564	5,1
France	(Picot, Baldy-Moulinier et al. 2008)	Echantillonnage de la population	M>F	59 407	340	5,9
Italie	(Granieri, Rosati et al. 1983)	Base de données	M>F	45 153	278	6,3
Italie	(Maremmanni, Rossi et al. 1991)	Base de données	M>F	9 549	51	5,2
Italie	(Giuliani, Terziani et al. 1992)	Base de données	M>F	45 258	235	5,3
Italie	(Beghi, Monticelli et al. 1991)	Base de données	ND	51 220	199	4,0

Pays	Auteurs	Méthode	Sexe	Population	Nombre de cas	Prévalence pour 1 000*
Îles Féroé	(Joensen 1986)	Base de données	M>F	43 609	333	7,7
Suède	(Sidenvall, Forsgren et al. 1996)	Base de données	M>F	129 005	868	5,1
Norvège	(de Graaf 1974)	Base de données	M=F	213 116	749	3,6
Islande	(Olafsson and Hauser 1999)	Base de données	M>F	89 656	428	4,3
Espagne	(Luengo, Parra et al. 2001)	Base de données	ND	98 405	394	4,1
Îles Eoliennes	(Gallitto, Serra et al. 2005)	Base de données	M<F	13 431	42	3,0
Croatie	(Bielen, Cvitanovic-Sojat et al. 2007)	Base de données	M>F	212 069	1022	4,8
Danemark	(Christensen, Vestergaard et al. 2007)	Base de données	ND	4 977 482	28303	5,5

\*Prévalence pour 1 000 ajustée à l'âge de la population des USA de 2000

**Tableau N° 2 Incidence de l'épilepsie pour 100 000 ajustée à l'âge**

Pays	Auteurs	Méthode	Sexe	Population	Nb de cas	Incidence pour 100 000*
États-Unis, Rochester 1935-1944	(Hauser, Annegers et al. 1993)	Base de données	M>F	245 969	94	41
États-Unis Rochester 1945-1954	(Hauser, Annegers et al. 1993)	Base de données	M>F	282 452	142	49
États-Unis, Rochester 1955-1964	(Hauser, Annegers et al. 1993)	Base de données	M>F	384 881	187	44
États-Unis, Rochester 1965-1974	(Hauser, Annegers et al. 1993)	Base de données	M>F	516 903	182	36
États-Unis, Rochester 1975-1984	(Hauser, Annegers et al. 1993)	Base de données	M>F	573 152	275	51
Royaume-Uni	(Brewis, Poskanzer et al. 1966)	Base de données	ND	497 707	141	28
Italie	(Granieri, Rosati et al. 1983)	Base de données	M>F	697 000	230	33
Îles Féroé	(Joensen 1986)	Base de données	M>F	452 584	194	37
Suède	(Sidenvall, Forsgren et al. 1996)	Base de données	M>F	129 005	868	52
Norvège	(de Graaf 1974)	Base de données	M>F	213 116	70	26
Islande	(Olafsson, Hauser et al. 1996)	Base de données	M>F	90 237	42	43
Islande	(Olafsson, Ludvigsson et al. 2005)	Base de données	M>F	882 151	290	31
Royaume-Uni	(MacDonald, Cockerell et al. 2000)	Base de données	M<F	100 230	46	47
Pays-Bas	(Kotsopoulos, van Merode et al. 2002)	Base de données	M>F	316 828	94	28

\* ajustée à l'âge

Tableau N°3 Incidence des premières crises d'épilepsie

Pays	Références	Type d'étude*	Population	Nb de cas	Incidence épilepsie	Incidence Crise SA	Incidence Crise NP	Incidence Crise unique
France	(Loiseau, Loiseau et al. 1990)	Pro	1 128 164	804	71,3	29,0	42,3	18,3
États-Unis	(Hauser, Annegers et al. 1993)	Rétro	2 003 357	1 572	100,0	39,0	61,0	ND
Suède	(Forsgren, Bucht et al. 1996)	Pro	101 583	218	76,0	20,0	56,0	ND
Suisse	(Jallon, Goumaz et al. 1997)	Pro	384 657	273	70,8	25,2	45,6	ND
Royaume-Uni	(MacDonald, Cockerell et al. 2000)	Pro	100 230	ND	ND	ND	57,0	11,0
Islande	(Olafsson, Ludvigsson et al. 2005)	Pro	882 151	501	ND	ND	56,8	23,5

\*Pro= prospectif Retro=rétrospectif

SA : symptomatique aigu

NP non provoqué

## Diagnostic clinique

**Tableau N° 4 Erreurs diagnostics**

Référence	Age	Nombre de patients	Origine des patients	Taux d'erreur diagnostic
(Scheepers, Clough et al. 1998)	Adulte	214	Médecins généralistes	23%
(Leach, Lauder et al. 2005)	Adulte	275	Médecins généralistes	19.3 % si généraliste 5.6 % si neurologue
(Smith, Defalla et al. 1999)	Adulte	184	Centre référence	26%
(Josephson, Rahey et al. 2007)	Adulte	1506	Centre référence	20%
Ramsay et al 2004				26%

Tableau N°5 Éléments du diagnostic positif et différentiel d'une crise d'épilepsie

	En faveur d'une origine épileptique	En faveur d'une origine non épileptique	
		Syncope	CNEP
<b>Antécédents</b>	ATCD familiaux d'épilepsie ATCD de crise fébrile ATCD neurologique : AVC, infection du SNC, intervention neurochirurgicale, ATCD de TC grave ; contusion avec HSD, fracture, PC ou amnésie > 24h, âge > 65 ans	Médicaments : antihypertenseurs, arythmique, diurétiques, médicaments allongeant le QT ATCD familiaux de mort subite ATCD familiaux d'hypotension orthostatique ATCD familiaux de cardiopathie dysrythmique	ATCD psychiatriques
<b>Circonstance de survenue</b>	Lien avec le sommeil : sommeil, réveil, contexte de dette de sommeil Consommation de toxique Sevrage alcoolique ou benzodiazépine Situations en lien avec des stimulations lumineuses répétitives Détente devant la télévision Jeux sur écrans Consommation récente de médicaments abaissant le seuil épileptogène (antalgiques, antidépresseurs, antibiotiques, ...)	Circonstances de stimulations vagales : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant ou après miction défécation, vomissements, quinte de toux</li> <li>• Lors de douleurs violente</li> <li>• Lors de prise de sang</li> <li>• Lors du maintien prolongé de l'orthostatisme</li> <li>• Lors d'un changement brutal de position (passage à l'orthostatisme)</li> <li>• Au cours d'une situation de confinement</li> </ul> Pendant une activité sportive	Contexte de conflit, de stress
<b>Signes cliniques</b>	Morsure de langue latérale constatée Confusion post épisode prolongée Posture inhabituelle avec hypertonie Déjà vu, déjà vécu	Sueurs avant l'examen Sensation vertigineuse hypotonie	Mouvement de dénégation Mouvement de balancement du bassin Pleurs Bégaiements Yeux clos pendant toute la durée de la crise Résistance à l'ouverture des yeux Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant Conscience préservée au cours d'une activité motrice bilatérale

TC : antécédent AVC Accident Vasculaire Cérébral CNEP : Crise Non Epileptique Psychogène HSD : hématome sous dural PC : perte de connaissance SNC Système nerveux Central

## Examens complémentaires

**Tableau N°7 Estimation du nombre consommateurs de substances illicites en France métropolitaine pour l'année 2005**

	<b>Cannabis</b>	<b>Cocaïne</b>	<b>Ecstasy</b>	<b>Héroïne</b>
Expérimentateurs	12,4 M	1,1 M	900 000	360 000
Dont usagers dans l'année	3,9 M	250 000	200 000	ND
Dont usager régulier	1,2 M	ND	ND	ND
Dont usager quotidien	5 550 000	ND	ND	ND

**Tableau N°8 Imputabilité des drogues récréationnelles et des médicaments dans la survenue de crise d'épilepsie symptomatique aiguë**

Références	Type d'étude	Nombre de cas	Principaux résultats
(Pesola and Avasarala 2002)	Rétrospective observationnelle 4 ans	279 patients  >16 ans vus pour 1 <sup>e</sup> crise	Sevrage OH 17,6 % (49)  Cocaïne 2,15 % (6)  Sevrage BZB 1,8 % (5)  Bupropion 1,4 %
(Ng, Brust et al. 1990)	Prospective Cas /témoin 4 ans	308 patients 294 contrôles	Étude de la prise de drogue avant la survenue d'une 1 <sup>e</sup> crise :  -Pas d'effet de la cocaïne évident  -Effet plutôt protecteur du cannabis  -Effet aggravant de l'héroïne
(Alldredge, Lowenstein et al. 1989)	Rétrospective 20 ans	49 cas	Cocaïnes 32 cas  Amphétamines 11 cas  Héroïnes 7 cas  Phencyclidine 4 cas
(Talaie, Panahandeh et al. 2008)	Étude transversale 5 mois	132 patients consommateurs de tramadol	61 (66,2 %) présentent 1 crise situationnelle dans les 24 h après prise de tramadol.  Pas de relation dose
(Beyens, Guy et al. 2008)	Rétrospective des données de pharmacovigilance française	698000 prescriptions	Étude des effets secondaires graves liés au bupropion entre 2001 et 2004  -22,5 % développent des complications neurologiques sérieuses, essentiellement des crises mais souvent chez des patients épileptiques ou aux ATCD
(Messing, Closson et al. 1984)	Rétrospective sur 9 ans,	53 patients (2-76 ans)	1 <sup>e</sup> crise généralisée en rapport avec toxiques :  -10 cas liés à la prise d'isoniazide  -5 cas chez des consommateurs de drogues « récréationnelles » (cocaïne, amphétamine, méthylphénidate et phencyclidine (psychotrope hallucinogène)

OH : alcool BZB : benzodiazépine

**Tableau N°9 AUDIT**(*“Alcohol Use Disorders Identification test”*)

Questionnaire AUDIT-C = 3 premières questions du questionnaire « Alcohol Use Disorders Identification test ».	
1.	À quelle fréquence vous arrive-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?  0. Jamais  1. 1 fois par mois ou moins  2. 2 à 4 fois par mois  3. 2 à 3 fois par semaine  4. Au moins 4 fois par semaine
2.	Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool?  0. 1 ou 2  1. 3 ou 4  2. 5 ou 6  3. 7 à 9  4. 10 à plus
1	Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-il de boire 6 verres standard ou plus ?  0. Jamais  1. Moins d'1 fois par mois  2. 1 fois par mois  3. 1 fois par semaine  4. Tous les jours ou presque

## APPENDIX 1

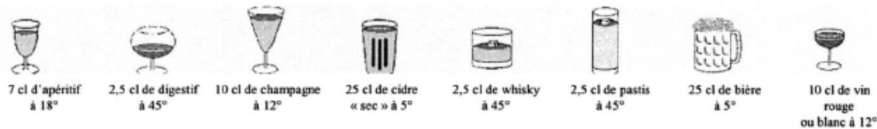
## AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

Madame, Monsieur,

Ce questionnaire permet d'évaluer par vous-même votre consommation d'alcool. Merci de le remplir en cochant une réponse par ligne. Si vous ne prenez jamais d'alcool, ne répondez qu'à la première question.

Pour votre information, nous vous rappelons que tous les verres ci-dessous contiennent la même quantité d'alcool pur et sont définis comme "un verre standard" dans ce questionnaire. Mais attention : une canette de 50 cl d'une bière forte (8°6 ou 10°) contient l'équivalent de 4 verres standards et une bouteille de vin contient 8 verres standards.

## Un verre standard représente une de ces boissons :



1/ A quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

Jamais  1 fois par mois  2 à 4 fois  2 à 3 fois  4 fois ou plus   
ou moins par mois par semaine par semaine

2/ Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

un ou deux  trois ou quatre  cinq ou six  sept à neuf  dix ou plus

3/ Au cours d'une même occasion, à quelle fréquence vous arrive-t-il de boire six verres standards ou plus ?

jamais  moins d'une fois  une fois par mois  une fois par  chaque jour   
par mois semaine ou presque

4/ Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé ?

jamais  moins d'une fois  une fois par mois  une fois par  chaque jour   
par mois semaine ou presque

5/ Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qu'on attendait normalement de vous ?

jamais  moins d'une fois  une fois par mois  une fois par  chaque jour   
par mois semaine ou presque

6/ Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?

jamais  moins d'une fois  une fois par mois  une fois par  chaque jour   
par mois semaine ou presque

7/ Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?

Jamais  moins d'une fois  une fois par mois  une fois par  chaque jour   
par mois semaine ou presque

8/ Dans les douze derniers mois, à quelle fréquence avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente parce que vous aviez bu ?

jamais  moins d'une fois  une fois par mois  une fois par  chaque jour   
par mois semaine ou presque

9/ Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?

non  oui mais pas dans les douze derniers mois  oui au cours des 12 derniers mois

10/ Est-ce qu'un proche, un ami, un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?

non  oui mais pas dans les douze derniers mois  oui au cours des 12 derniers mois

DATE : \_ / \_ / \_

SCORE :

Nom :  
Prénom :

Scores de gauche à droite  
Questions 1 à 8 : scores de 0 à 4  
Questions 9 et 10 : scores 0, 2 et 4

Tableau N°10 Principales études sur les anomalies à l'imagerie cérébrale lors d'une première crise d'épilepsie

Référence	Nb sujet vus aux urgences	Type d'exam	Nb de sujets ayant examen	Examen anormal	Examen significativement anormal	Modification de la prise en charge
(Das, Sawhney et al. 2000)	100	TDM	100	17 (17%)	ND	ND
(Edmondstone 1995)	56	TDM	50 (89%)	14 (28%)	2 (4%)	2 (4%)
(Forsgren, Fagerlund et al.	107	TDM+/-IRM	45 (42%)	25 (56%)	21 (47%)	ND
(Hopkins, Clarke et al. 1988)	408	TDM	375(92%)	3(1%)	3(1%)	ND
(Hui, Tang et al. 2001)	132	TDM	85(64%)	9(11%)	ND	ND
(Schoenenberger and Heim 1994)	132	TDM	119(90%)	68(57%)	40 (33%)	20
(King, Newton et al. 1998)	300	TDM14	277(92%)	38 (14%)	ND	ND
(Henneman, Deroos et al.	333	TDM	325/333	169 (52%)	ND	133(41%)
(Mower, Biro et al. 2002)	875	TDM	875/875	306(35%)	ND	81(9)
(Tardy, Lafond et al. 1995)	247	TDM	247/247	130(56%)	ND	38(15)
(Ramirezlassapas, Cipolle et al. 1984)	ND	TDM	148	55 (37%)	ND	ND
(Reinikainen, Keranen et al.	ND	TDM	202	36%	ND	ND

ND Non disponible

A Adulte

E Enfant

## **Protocole de réalisation d'une IRM cérébrale dans le cadre du bilan d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée**

Pour les centres disposant d'une IRM 3T, l'examen est de préférence à programmer sur cet appareil pour améliorer la sensibilité de la technique au diagnostic des anomalies de migration neuronale.

### Protocole optimal sur IRM 3T

- 3D T1 avec reconstructions selon les 3 plans de l'espace
- 3D FLAIR avec reconstructions selon les 3 plans de l'espace
- Coupes axiales T2 de 4 mm d'épaisseur
- Coupes axiales T2\* (écho de gradient) de 4 mm d'épaisseur

### Protocole minimum requis sur IRM 1.5T

- 3D T1 avec reconstructions selon les 3 plans de l'espace, ou, à défaut, coupes sagittales de 4 à 5 mm d'épaisseur en T1
- En l'absence de 3D T1 : coupes coronales et axiales d'une épaisseur maximum de 4 mm avec une matrice minimale de 512x512 pour un champ d'exploration (FOV) maximal de 300 mm en séquence pondérée en T1 en inversion récupération
- Coupes axiales en T2, T2\* et FLAIR de 4 à 5 mm d'épaisseur
- Coupes coronales en T2 (enfant de moins de 3 ans) ou en FLAIR (patients de plus de 3 ans)

L'orientation des plans de coupes dépend de la localisation électro-clinique des crises.

☐ Ainsi les épilepsies temporales nécessitent des coupes axiales dans le plan bi-hippocampique et des coupes coronales perpendiculaires au grand axe de l'hippocampe.

☐ En cas d'épilepsie non temporale, les coupes axiales sont parallèles au plan bi-commissural de Talairach CA-CP, et les coupes coronales sont orthogonales à ce plan.

L'injection de produit de contraste n'est pas systématique, mais nécessaire en cas de suspicion de lésion tumorale, vasculaire ou inflammatoire. Elle est décidée en temps réel par le Neuroradiologue après analyse des premières séquences.

**Tableau N°10 Etude rapportant le pourcentage d'anomalies après une première crise d'épilepsie, lors d'un EEG standard et/ou lors d'un EEG prolongé**

Références	Patients	Type d'étude	EEG	% Anomalies	% Anomalies Significatives	% anomalies après privation sommeil EEG	% Réurrence
(Schreiner and Pohlmann-Eden 2003)	157	<b>Pro</b>	157 (100%)	111 (71%)	42 (27%)	+13%	27.5% 1 an  31% 2 ans  Sans traitement
(Das, Sawhney et al. 2000)	76	<b>Pro</b>  <b>Rando</b>	76 (100%)	16 (21%)	12 (16%)	ND	28.9% 1 an
(Beghi, Musicco et al. 1993)	397	<b>Pro</b>  <b>Rando</b>	397 (100%)	221 (56%)	199 (50%)	ND	51% 1 an sans traitement
(Forsgren, Fagerlund et al. 1991)	107	<b>Pro</b>	101 (94%)	75 (74%)	18 (18%)	+17.5%	ND
(Hopkins, Clarke et al. 1988)	306		295(96%)	158(54%)	79(27%)	ND	ND
(Hui, Tang et al. 2001)	132	<b>retro</b>	132(100%)	59(45%)	39(30%)	ND	30% à 1 an
(Neufeld, Chistik et al. 2000)	91	<b>retro</b>	91(100%)	63(69%)	19(21%)		
Van Donselaar 1992	157	<b>pro</b>	157(100%)	89(57%)	19(12%)	+14%	ND
(Breen, Dunn et al. 2005)	232	<b>pro</b>	22%		24%		ND
(King, Newton et al. 1998)	300	<b>Pro</b> <b>consecutif</b>	300(100%)		129(43%)	+55	ND

## Traitement

**Tableau n °11 effets secondaires les plus fréquents pour chacune des molécules ayant l'indication de monothérapie de première intention dans l'épilepsie**

DCI	Nom commercial	Présentation	Dose adulte	Effets secondaires principaux
PB	ALEPSAL APAROXAL GARDENAL  KANEURON	15,50,100,150mg cp 100 mg cp 10,50,100mg cp 40,200 mg amp 1mg/ml sb	2-3 mg/kg/j	Sd d'hypersensibilité Arthralgies Somnolence ↑ isolée $\gamma$ GT Troubles de l'équilibre Anémie macrocytaire
PHT	DIHYDAN	100 mg cp	2-6mg/kg/j	Sd d'hypersensibilité Nausées Hypertrophie gingivale Vertige, troubles visuels, Ataxie si surdosage
ESM	ZARONTIN	250mg/5ml sirop	20mg/kg/j max 2g	Troubles digestifs Dyscrasie sanguine
CBZ	TEGRETOL  TEGRETOL LP	200 mg cp 100mg/5ml sb 200,400 mg cp	10-15mg/kg	Vertiges, ataxie, Céphalées Somnolence Réaction cutanée allergique Leucopénie, thrombocytopénie ↑ isolée $\gamma$ GT et PAL Prise de poids Hyponatrémie Troubles conduction cardiaque
VPA	DEPAKINE  DEPAKINE chrono MICROPAKINE	200mg/ml sb, sirop 200,500 cp  500 mg cp 100,250,500,750, 1000 mg sachet	20-30mg/kg/j	Thrombopénie souvent dose- dépendantes Hépatopathie Prise de poids Tremblement fins extrémités Perte de cheveux ↑ ammoniémie isolée Irrégularité menstruelle
GBP	NEURONTIN	100,300, 400mg ge 600,800mg cp	900 à 3600 mg/j en 2-3 prises	Somnolence Ataxie

DCI	Nom commercial	Présentation	Dose adulte	Effets secondaires principaux
			Instauration progressive	Dépression Prise de poids Leucopénie Diplopie Troubles digestifs
LTG	LAMICTAL	2.5,25,50,100,200mg cp	100-400 mg + VPA :100-200mg/j Instauration progressive++	Eruption cutanée Insomnie Agitation Tics
TPM	EPITOMAX	15,25,50mg ge 50,100,200mg cp	100-500 mg/j en 2 prises	Perte poids Paresthésie Vision trouble Nausées Pollakiurie, lithiase Dépression
OXC	TRILEPTAL	150,300,600mg cp 60mg/ml sb	600-2400 mg/j en 2 prises	Hyponatrémie Confusion Ataxie, vertige Diplopie Asthénie Troubles digestifs
LEV	KEPPRA	250,500mg cp 100mg/ml sb	500-3000 mg/j en 2 prises	Asthénie Somnolence Labilité émotionnelle Trouble du comportement Signes digestifs Prise ou perte de poids Thrombocytopénie

**Coût des molécules antiépileptiques (AMM monothérapie de première intention) en 2013**

**1. Carbamazépine : prix pour 1 mois de traitement à 600 mg/j**

Nom commercial	Prix pour 1 mois en euros
TEGRETOL LP	9,36
CARBAMAZEPINE MYLAN	9,36
CARBAMAZEPINE SANDOZ	9,36
CARBAMAZEPINE TEVA	9,36

**2. Gabapentine : prix pour 1 mois de traitement à 800 mg/j**

Nom commercial	Prix pour 1 mois en euros
NEURONTIN 400	24,65
GABAPENTINE ACTAVIS 400	24,65
GABAPENTINE ALTER 400	
GABAPENTINE ARROW 400	24,65
GABAPENTINE BIOGARAN 400	24,65
GABAPENTINE CRISTER 400	24,65
GABAPENTINE EG LABO400	24,65

**3. Lamotrigine : prix pour 1 mois de traitement à 100 mg/j**

Nom commercial	Prix pour 1 mois en euros
LAMICTAL 100	30,85
LAMOTRIGINE ARROW 100	21,01
LAMOTRIGINE BIOGARAN 100	21,01
LAMOTRIGINE EG 100	21,01

LAMOTRIGINE MYLAN 100	21,01
LAMOTRIGINE RANBAXY 100	21,01

**4. Lévétiracétam : prix pour 1 mois de traitement à 1 000 mg/j**

Nom commercial	Prix pour 1 mois en euros
KEPPRA 500	61,85
LEVETIRACETAM ACCORD 500	37,09
LEVETIRACETAM ACTAVIS 500	37,09
LEVETIRACETAM ALTER 500	37,09
LEVETIRACETAM ARROW 500	37,09
LEVETIRACETAM BIOGARAN 500	37,09
LEVETIRACETAM MYLAN PHARMA 500	37,09
LEVETIRACETAM RANBAXY 500	37,09
LEVETIRACETAM SANDOZ 500	37,09

**5. Oxcarbazépine : prix pour 1 mois de traitement à 900 mg/j**

Nom commercial	Prix pour 1 mois en euros
TRILEPTAL	29,37
OXCARBAZEPINE MYLAN	29,37
OXCARBAZEPINE SANDOZ	29,37
OXCARBAZEPINE TEVA	29,37

**6. Topiramate : prix pour 1 mois de traitement à 100 mg/j**

Nom commercial	Prix pour 1 mois en euros
EPITOMAX 100	28,7

TOPIRAMATE ACTAVIS 100	18,8
TOPIRAMATE ARROW 100	18,8
TOPIRAMATE BIOGARAN 100	18,8
TOPIRAMATE BLUEFISH	18,8
TOPIRAMATE EG 100	18,8
TOPIRAMATE MYLAN 100	18,8
TOPIRAMATE SANDOZ 100	18,8
TOPIRAMATE TEVA 100	18,8

**7. Valproate de sodium : prix pour 1 mois de traitement à 750 mg/j**

Nom commercial	Prix pour 1 mois en euros
DEPAKINE CHRONO 500	15,5
VALPROATE DE SODIUM ARROW LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM EG LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM GNR	13,2
VALPROATE DE SODIUM MYLAN LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM RATIOPHARM LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM RPG LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM TEVA LP 500	13,2
VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500	14,2

## Détail des propositions

### *Epilepsie focale*

NICE En 2004, le comité considérait que les essais randomisés visant à comparer les antiépileptiques dits anciens par rapport aux plus récents ne mettaient pas en évidence de différence significative en termes de contrôle des crises. Compte tenu notamment de leur coût supérieur, le comité recommandait alors l'utilisation en première intention **du valproate de sodium et de la carbamazépine**. Dans les recommandations 2012, les experts conseillent maintenant la **carbamazépine sous forme LP et, la lamotrigine** en première intention.

Le lévétiracétam est considéré comme non rentable en 2011 mais sa prescription peut être envisagée en cas de contre-indications ou d'intolérance aux antiépileptiques proposés en première intention tout comme le valproate de sodium et l'oxcarbazépine.

Les auteurs soulignent par ailleurs la nécessité d'être attentifs aux données récentes concernant la tératogénicité du valproate de sodium et le risque de toxidermie plus importante sous carbamazépine dans certaines ethnies du sud-est asiatique (Chen, Lin et al. 2011)

### LICE

- 4 comparateurs adéquats ont été retenus : la **carbamazépine, le lévétiracétam, la phénytoïne et le zonizamide**
- la **carbamazépine, le lévétiracétam, la phénytoïne et le zonizamide** sont considérés comme ayant une efficacité établie (niveau A) comme traitement chez un patient adulte présentant une épilepsie focale nouvellement diagnostiquée ou non traitée jusqu'alors
- le **valproate de sodium** est considéré comme probablement efficace (niveau B)
- la **gabapentine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, le topiramate et le vigabatrin** sont possiblement efficaces dans cette indication (niveau C)
- le **clobazam et la primidone** sont potentiellement efficaces (niveau D)

### *Épilepsie généralisée*

#### NICE

##### *Crises généralisées tonico-cloniques*

**Le valproate de sodium sera l'antiépileptique à privilégier** dans un premier temps, la lamotrigine dans un deuxième temps chez la femme en âge de procréer ou en cas de contre-indication au **valproate de sodium** et enfin dans un troisième temps on envisagera la carbamazépine ou l'oxcarbazépine. Les auteurs soulignent toutefois les risques d'exacerbation de certains types de crises notamment les myoclonies par la lamotrigine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine et les absences par les deux dernières.

##### *Suspicion EMJ*

**Le valproate de sodium** sera privilégié en première intention. On pourra considérer sinon le lévétiracétam, la lamotrigine, ou le topiramate si le valproate de sodium ne convient pas. Les experts soulignent toutefois que :

- le topiramate est souvent moins bien toléré que la lamotrigine
- la lamotrigine peut majorer les myoclonies

#### *Suspicion EGI avec absence (EAA)*

En cas d'absence l'éthosuccimide et le **valproate de sodium** sont les deux molécules retenues. Toutefois, en cas de risque de crise généralisée associée (ce qui est le cas dans l'épilepsie absence de l'adolescent, contrairement à l'épilepsie absence de l'enfant), le **valproate de sodium** est conseillé en première intention et la **lamotrigine** en seconde intention.

#### LICE 2006

Vingt-trois études contrôlées et randomisées et 5 méta-analyses ont été étudiées. Les auteurs de ces recommandations proposent :

- De ne pas retenir de molécule particulière comme comparateur adéquat dans cette catégorie, compte tenu de l'absence d'étude de classe I et II
- **La carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le valproate de sodium et le topiramate**, peuvent être considérés comme des candidats possibles pour la monothérapie initiale dans le cadre des crises tonico-cloniques généralisées (niveau C de preuve)
- Il existe plusieurs études de classe IV, suggérant la possibilité d'une aggravation des crises tonico-cloniques généralisées par **la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne**.

#### LICE 2013

##### *Adulte avec crise tonico-clonique généralisée*

- Aucune molécule n'est retenue comme comparateur dans cette indication
- La carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le topiramate et le valproate de sodium sont possiblement (niveau C) efficaces comme traitement de première intention chez des patients adultes débutants une épilepsie avec des crises tonico-cloniques généralisées.
- La gabapentine, le lévétiracétam et le vigabatrin sont potentiellement efficaces (niveau D) dans cette indication
- Plusieurs études de classe IV suggèrent que la carbamazépine et la phénytoïne pourraient aggraver ou précipiter ce type de crise.

##### *Adulte débutant une épilepsie myoclonique juvénile*

- Aucune molécule n'est retenue comme comparateur dans cette indication
- Le topiramate et le valproate de sodium sont potentiellement efficaces comme traitement de première intention chez l'adulte avec une épilepsie myoclonique juvénile

Des études de classe IV indiquent que la carbamazépine, la gabapentine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la tiagabine et le vigabatrin pourraient précipiter ou aggraver les absences, les myoclonies et dans certains cas les crises généralisées tonico-cloniques. Par ailleurs, il a été rapporté que la lamotrigine pouvait exacerber les crises dans les épilepsies myocloniques juvéniles.

**Arrêté du 21/12/2005 modifié par arrêté du 31/8/2010 fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance d'un permis de conduire de validité limitée.**

**Détail concernant l'épilepsie**

CLASSE IV : PRATIQUES ADDICTIVES - NEUROLOGIE - PSYCHIATRIE	
<p>Les affections pouvant exposer un candidat ou conducteur, à la délivrance ou au renouvellement d'un permis de conduire, à une défaillance d'ordre neurologique ou psychiatrique de nature à provoquer une altération subite des fonctions cérébrales constituent un danger pour la sécurité routière. La plus grande vigilance est recommandée étant donné l'importance et la gravité du problème en matière de sécurité routière. Si nécessaire, avoir recours à un avis spécialisé en vue de soins spécifiques.</p>	
<p>4.6</p> <p>Epilepsie : Les crises d'épilepsie ou autres perturbations brutales de l'état de conscience constituent un danger grave pour la sécurité routière lorsqu'elles surviennent lors de la conduite d'un véhicule à moteur.</p> <p>Une personne est considérée comme épileptique lorsqu'elle subit deux crises d'épilepsie ou plus en moins de cinq ans. Une crise d'épilepsie provoquée est définie comme une crise déclenchée par un facteur causal identifiable qui peut être évité.</p> <p>Une personne qui est victime d'une crise initiale ou isolée ou d'une perte de conscience doit être dissuadée de prendre le volant. Un spécialiste doit produire un rapport mentionnant la durée de l'interdiction de conduite et le suivi requis.</p> <p>Il est extrêmement important que le syndrome</p>	<p>4.6.1 Le permis de conduire d'un conducteur du groupe 1 considéré comme épileptique fait l'objet d'un examen médical périodique tant que le conducteur n'est pas restée cinq ans sans faire de crise. En revanche, après une période de cinq ans sans crise, la délivrance d'un permis de conduire sans limitation de durée de validité pour raison médicale, peut être envisagée. Si une personne souffre d'épilepsie, elle ne satisfait pas aux critères permettant d'obtenir un permis inconditionnel. Une notification est fournie à l'autorité délivrant les permis.</p> <p>4.6.2 Crise d'épilepsie provoquée : le candidat ayant été victime d'une crise d'épilepsie provoquée par un facteur causal identifiable qui est peu susceptible de se reproduire au volant peut être déclaré apte à la conduite cas par cas, après avis d'un neurologue : l'évaluation est faite, le cas échéant,</p>

<p>épileptique spécifique et le type de crise de la personne concernée soient identifiés afin de pouvoir entreprendre une évaluation correcte de la sécurité de conduite de cette personne (y compris du risque de nouvelles crises) et de pouvoir mettre en place le traitement.</p>	<p>conformément aux autres sections pertinentes de la présente annexe (relatives, par exemple, à l'alcool et à d'autres facteurs de morbidité).</p> <p>4.6.3 Première crise non provoquée ou crise unique : le candidat ayant été victime d'une première crise d'épilepsie non provoquée peut être déclaré apte à la conduite après une période de six mois sans aucune crise, à condition qu'un examen médical approprié ait été effectué. Les conducteurs dont les indicateurs pronostiques sont bons peuvent être autorisés à conduire plus tôt, c'est-à-dire avant l'expiration de cette période de six mois, après un avis médical approprié.</p> <p>4.6.4 Autre perte de conscience : la perte de conscience doit être évaluée en fonction du risque de récurrence lors de la conduite.</p> <p>4.6.5 Épilepsie déclarée : les conducteurs ou candidats peuvent être déclarés aptes à la conduite après une année sans crise.</p> <p>4.6.6 Crises survenant exclusivement durant le sommeil : le candidat ou conducteur qui n'a des crises que pendant son sommeil peut être déclaré apte à la conduite si ce schéma de crises est observé durant une période ne pouvant être inférieure à la période sans crise requise pour l'épilepsie. Si le candidat ou conducteur est victime d'attaques/de crises lorsqu'il est éveillé, une période d'une année sans nouvelle crise est requise avant que le permis puisse être délivré (voir "épilepsie").</p> <p>4.6.7 Crises sans effet sur la conscience ou la capacité d'action : le candidat ou conducteur qui subit exclusivement des crises n'affectant pas sa conscience et ne causant pas d'incapacité fonctionnelle peut être déclaré apte à la conduite si ce schéma de crises est observé durant une période ne pouvant être</p>
---	--

	<p>inférieure à la période sans crise requise pour l'épilepsie. Si le candidat ou conducteur est victime d'attaques/de crises d'un autre genre, une période d'une année sans nouvelle crise est requise avant que le permis puisse être délivré (voir "épilepsie").</p> <p>4.6.8 Crises dues à une modification ou à l'arrêt du traitement antiépileptique ordonné par un médecin : il peut être recommandé au patient de ne pas conduire pendant six mois à compter de l'arrêt du traitement. Si, après une crise survenant alors que le traitement médicamenteux a été modifié ou arrêté sur avis du médecin, le traitement efficace précédemment suivi est réintroduit, le patient doit cesser de conduire pendant trois mois.</p> <p>4.6.9 Après une opération chirurgicale visant à soigner l'épilepsie: voir "Epilepsie".</p>
--	---

## Bibliographie

- (1993). "GUIDELINES FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES ON EPILEPSY." Epilepsia**34**(4): 592-596.
- (1996). "Practice parameter: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure - Summary statement." Neurology**47**(1): 288-291.
- Abubakr, A. and I. Wambacq (2005). "The diagnostic value of EEGs in patients with syncope." Epilepsy Behav**6**(3): 433-4.
- Adab, N., U. Kini, et al. (2004). "The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry**75**(11): 1575-83.
- Alldredge, B. K., D. H. Lowenstein, et al. (1989). "SEIZURES ASSOCIATED WITH RECREATIONAL DRUG-ABUSE." Neurology**39**(8): 1037-1039.
- Amann B, C. Born, et al. (2010). "Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review". J Psychopharmacol ;**25**(10):1289-94
- Andersohn F, R. Schade et al. (2010). "Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior". Neurology **75**:335-40.
- Annegers J.F., W.A. Hauser, et al. (1995). "Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984". Epilepsia**36**(4):327-33
- Annegers J.F ; Hauser W.A. et al.(1998). "A population-based study of seizure after traumatic brain injuries". N Eng J Med **338**:20-24.
- Arana A, C.E Wentworth et al (2010). "Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs". N Engl J Med **363**:542-51.
- Arif H, R. Buchsbaum, et al.(2007). "Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs". Neurology;**68**:1701-09.
- Banerjee, P. N., D. Filippi, et al. (2009). "The descriptive epidemiology of epilepsy-A review." Epilepsy Research**85**(1): 31-45.
- Barkovich, A. J., S. F. Berkovic, et al. (1997). "Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy." Epilepsia**38**(11): 1255-1256.
- Bauer, J. (1996). "Epilepsy and prolactin in adults: A clinical review." Epilepsy Research**24**(1): 1-7.
- Beghi, E., M. L. Monticelli, et al. (1991). "ANTIEPILEPTIC DRUGS AS TRACERS OF DISEASE - A CALCULATION OF THE PREVALENCE OF EPILEPSY THROUGH AN ANALYSIS OF DRUG CONSUMPTION." Neuroepidemiology**10**(1): 33-41.
- Beghi, E., M. Musicco, et al. (1993). "A RANDOMIZED TRIAL ON THE TREATMENT OF THE 1ST EPILEPTIC SEIZURE - SCIENTIFIC BACKGROUND, RATIONALE, STUDY DESIGN AND PROTOCOL." Italian Journal of Neurological Sciences**14**(4): 295-301.
- Beghi, E., A. Carpio, et al.(2010) "Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure." Epilepsia**51**(4): 671-675.

- Benbadis, S. R., B. R. Wolgamuth, et al. (1995). "VALUE OF TONGUE BITING IN THE DIAGNOSIS OF SEIZURES." Archives of Internal Medicine**155**(21): 2346-2349.
- Benbadis, S. R. and W. O. Tatum (2003). "Overintepretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy." J Clin Neurophysiol**20**(1): 42-4.
- Benbadis, S. (2009). "The differential diagnosis of epilepsy: A critical review." Epilepsy & Behavior**15**(1): 15-21.
- Berg, A. T. (2008). "Risk of recurrence after a first unprovoked seizure." Epilepsia**49**: 13-18.
- Beyens, M. N., C. Guy, et al. (2008). "Serious Adverse Reactions of Bupropion for Smoking Cessation Analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004." Drug Safety**31**(11): 1017-1026.
- Bielen, I., L. Cvitanovic-Sojat, et al. (2007). "Prevalence of epilepsy in Croatia: A population-based survey." Acta Neurologica Scandinavica**116**(6): 361-367.
- Blair, R. E., K. W. Falenski, et al. (2006). "Status epilepticus causes a chronic redistribution of cannabinoid type-1 receptor expression at glutamatergic and gabaergic terminals in epileptic hippocampus." Epilepsia**47**: 206-206.
- Bouchon J-P (1984). La règle du 1 + 3 ou comment être rentable en gériatrie. Rev Prat **34**:888.)
- Brathen, G., E. Ben-Menachem, et al. (2005). "EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force." European Journal of Neurology**12**: 575-581.
- Breen, D. P., M. J. G. Dunn, et al. (2005). "The epidemiology, clinical characteristics and management of adults referred to a teaching hospital first seizure clinic." Epilepsia**46**: 291-291.
- Brewis, M., D. C. Poskanzer, et al. (1966). "Neurological disease in an English city." Acta Neurol Scand**42**: Suppl 24:1-89.
- Bridgers, S. L. (1987). "EPILEPTIFORM ABNORMALITIES DISCOVERED ON ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SCREENING OF PSYCHIATRIC-INPATIENTS." Archives of Neurology**44**(3): 312-316.
- Brigo, F. H, Ausserer et al. (2013) "Clinical utility of ictal eyes closure in the differential diagnosis between epileptic seizures and psychogenic events". Epilepsy Res.**104**(1-2): 1-10
- Brigo, F., R. Nardone et al. (2013). The diagnostic value of urinary incontinence in the differential diagnosis of seizures. Seizure.**22**(2):85-90.
- Brodie, M.J., P.W. Overstall, et al. (1999). "Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group". Epilepsy Res.**37**(1):81-7.
- Bromley, R. L., G. Mawer, et al. (2010) "Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report." Epilepsia**51**(10): 2058-65.
- Bromley R.L, G. Mawer, et al Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group (2013).

- The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):637-43
- Brown, J. W., J. W. Dunne, et al. (2011) "Amphetamine-associated seizures: clinical features and prognosis." *Epilepsia*52(2): 401-4.
- Burneo, J. G., J. Tellez-Zenteno, et al. (2005). "Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence." *Epilepsy Research*66(1-3): 63-74.
- Calkins, H., Y. Shyr, et al. (1995). "THE VALUE OF THE CLINICAL HISTORY IN THE DIFFERENTIATION OF SYNCOPE DUE TO VENTRICULAR-TACHYCARDIA, ATRIOVENTRICULAR-BLOCK, AND NEUROCARDIOGENIC SYNCOPE." *American Journal of Medicine*98(4): 365-373.
- Camfield, P., C. Camfield, et al. (1989). "A RANDOMIZED STUDY OF CARBAMAZEPINE VERSUS NO MEDICATION AFTER A 1ST UNPROVOKED SEIZURE IN CHILDHOOD." *Neurology*39(6): 851-852.
- Chandra, B. (1992). "1ST SEIZURE IN ADULTS - TO TREAT OR NOT TO TREAT." *Clinical Neurology and Neurosurgery*94: S61-S63.
- Chen, D. K., Y. T. So, et al. (2005). "Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures - Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology." *Neurology*65(5): 668-675.
- Chen, P., J. J. Lin, et al. (2011) "Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan." *N Engl J Med*364(12): 1126-33.
- Choykwong, M. and R. B. Lipton (1989). "SEIZURES IN HOSPITALIZED COCAINE USERS." *Neurology*39(3): 425-427.
- Christensen, J., M. Vestergaard, et al. (2007). "Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark." *Epilepsy Research*76(1): 60-65.
- Contin, M., S. Mohamed, et al. (2012). "Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy". *Epilepsy Res.* 98(2-3):130-4
- Cummings, C., M. Stewart, et al. "Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine." *Arch Dis Child*96(7): 643-7.
- Cunnington, M. C., J. G. Weil, et al. (2011) "Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry." *Neurology*76(21): 1817-23
- Das, C. P., I. M. S. Sawhney, et al. (2000). "Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure." *Neurology India*48(4): 357-360.
- de Graaf, A. S. (1974). "Epidemiological aspects of epilepsy in northern Norway." *Epilepsia*15(3): 291-9.
- Descamps V, B. Ben Said, et al. (2010) "Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)". *Ann Dermatol Venereol*137:703-08.
- De Timary, P., P. Fouchet, et al. (2002). "Non-epileptic seizures: delayed diagnosis in patients presenting with electroencephalographic (EEG) or clinical signs of epileptic seizures." *Seizure-European Journal of Epilepsy*11(3): 193-197.

- DeToledo, J. C. and R. E. Ramsay (1996). "Patterns of involvement of facial muscles during epileptic and nonepileptic events: review of 654 events." Neurology**47**(3): 621-5..
- Duncan, J. S. (1997). "Imaging and epilepsy." Brain**120**: 339-377.
- Dupont, S., M. Verny, et al. (2009) "Specificity of epileptic seizures in the elderly: A proposed electro-clinical scale". Rev Neurol. **165**(10): 803-11.
- Edmondstone, W. M. (1995). "HOW DO WE MANAGE THE FIRST SEIZURE IN ADULTS." Journal of the Royal College of Physicians of London**29**(4): 289-294.
- Eisner, R. F., T. L. Turnbull, et al. (1986). "EFFICACY OF A STANDARD SEIZURE WORKUP IN THE EMERGENCY DEPARTMENT." Annals of Emergency Medicine**15**(1): 33-39.
- Elwes, R. D., A. L. Johnson, et al. (1984). "The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy." N Engl J Med**311**(15): 944-7.
- Engel, J., Jr. (1984). "A practical guide for routine EEG studies in epilepsy." J Clin Neurophysiol**1**(2): 109-42.
- Faught E., J. Richman et al. (2012) "Incidence and prevalence of epilepsy among older U.S. Medicare beneficiaries". Neurology. **78**(7):448-53.
- Fisher, R. S., W. V. E. Boas, et al. (2005). "Response: Definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy IBE." Epilepsia**46**(10): 1701-1702.
- Flink, R., B. Pedersen, et al. (2002). "Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommittee on European Guidelines." Acta Neurol Scand**106**(1): 1-7.
- Forsberg, L., K. Wide, et al. (2011) "School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero--a population-based study." Epilepsia**52**(2): 364-9.
- Forsgren, L., M. Fagerlund, et al. (1991). "ELECTROENCEPHALOGRAPHIC AND NEURORADIOLOGICAL FINDINGS IN ADULTS WITH NEWLY DIAGNOSED UNPROVOKED SEIZURES." European Neurology**31**(2): 61-67.
- Forsgren, L., G. Bucht, et al. (1996). "Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population-based study." Epilepsia**37**(3): 224-229.
- Forsgren, L., Beghi E, et al. (2005) "The epidemiology of epilepsy in Europe-a systematic review". Eur J Neurol **12**(4): 245-53
- French, J. A., A. M. Kanner, et al. (2004). "Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society." Epilepsia**45**(5): 401-9.
- Gache, P., P. Michaud, et al. (2005). "The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: Reliability and validity of a French version." Alcoholism-Clinical and Experimental Research**29**(11): 2001-2007.
- Gaily, E., E. Kantola-Sorsa, et al. (2004). "Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine." Neurology**62**(1): 28-32.

- Gallitto, G., S. Serra, et al. (2005). "Prevalence and characteristics of epilepsy in the Aeolian Islands." Epilepsia**46**(11): 1828-1835.
- Gamble, C. L., P. R. Williamson, et al. (2006). "Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy." Cochrane Database Syst Rev(1): CD001031.
- Gastaut, H. and M. Fischer-Williams (1957). "Electro-encephalographic study of syncope; its differentiation from epilepsy." Lancet**273**(7004): 1018-25.
- Gilad, R., Y. Lampl, et al. (1996). "Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence." Archives of Neurology**53**(11): 1149-1152.
- Gilbert, D. L. and P. S. Gartside (2002). "Factors affecting the yield of pediatric EEGs in clinical practice." Clinical Pediatrics**41**(1): 25-32.
- Giuliani, G., S. Terziani, et al. (1992). "EPILEPSY IN AN ITALIAN COMMUNITY AS ASSESSED BY A SURVEY FOR PRESCRIPTIONS OF ANTIPILEPTIC DRUGS - EPIDEMIOLOGY AND PATTERNS OF CARE." Acta Neurologica Scandinavica**85**(1): 23-31.
- Glauser, T., E. Ben-Menachem, et al. (2006). "ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes." Epilepsia**47**(7): 1094-120.
- Glauser, T., E. Ben-Menachem, et al. (2013). "ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes". Epilepsia.**54**(3):551-63
- Goksu, E., C. Oktay, et al. (2009). "Seizure or syncope: the diagnostic value of serum creatine kinase and myoglobin levels." European Journal of Emergency Medicine**16**(2): 84-86.
- Granieri, E., G. Rosati, et al. (1983). "A DESCRIPTIVE STUDY OF EPILEPSY IN THE DISTRICT OF COPPARO, ITALY, 1964-1978." Epilepsia**24**(4): 502-514.
- Gregory, R. P., T. Oates, et al. (1993). "ELECTROENCEPHALOGRAPHIC ABNORMALITIES IN CANDIDATES FOR AIRCREW TRAINING." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**86**(1): 75-77.
- Halawa, I., T. Andersson, et al. (2011). "Hyponatremia and risk of seizures: a retrospective cross-sectional study." Epilepsia**52**(2): 410-3.
- Halliwel, O., E. Jackson, et al. (2005). "NICE guidelines for the management of acute head injury." Clinical Radiology**60**(12): 1311-1311.
- Harden, C. L., K. J. Meador, et al. (2009). "Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society." Epilepsia**50**(5): 1237-46.
- Hauser, W.A., M.L. Morris, et al. (1986). "Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease". Neurology. **36**(9):1226-30
- Hauser, W. A., J. F. Annegers, et al. (1991). "PREVALENCE OF EPILEPSY IN ROCHESTER, MINNESOTA - 1940-1980." Epilepsia**32**(4): 429-445

- Hauser, W.A. (1992) "Seizure disorders: the changes with age". *Epilepsia*. **33 Suppl4**:S6-14. Review.
- Hauser, W. A., J. F. Annegers, et al. (1993). "INCIDENCE OF EPILEPSY AND UNPROVOKED SEIZURES IN ROCHESTER, MINNESOTA - 1935-1984." *Epilepsia***34**(3): 453-468.
- Hauser, W. A., S. S. Rich, et al. (1998). "Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures." *N Engl J Med***338**(7): 429-34.
- Henneman, P. L., F. Deroos, et al. (1994). "DETERMINING THE NEED FOR ADMISSION IN PATIENTS WITH NEW-ONSET SEIZURES." *Annals of Emergency Medicine***24**(6): 1108-1114.
- Hesdorffer, D.C., W.A. Hauser, et al.(1996). "Dementia and adult-onset unprovoked seizures". *Neurology*.**46**(3):727-30.
- Hesdorffer, D. C., G. Logroscino, et al. (1998). "Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: Effect of status epilepticus." *Annals of Neurology***44**(6): 908-912.
- Hesdorffer, D. C., E. K. T. Benn, et al. (2009). "Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure." *Epilepsia***50**(5): 1102-1108.
- Hesdorffer, D. C., G. Logroscino, et al.(2011) "Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota." *Neurology***76**(1): 23-7.
- Hoefnagels, W. A. J., G. W. Padberg, et al. (1991). "TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS - THE VALUE OF THE HISTORY FOR DISTINGUISHING SEIZURE FROM SYNCOPE." *Journal of Neurology***238**(1): 39-43.
- Holmes, L. B., E. A. Harvey, et al. (2001). "The teratogenicity of anticonvulsant drugs." *N Engl J Med***344**(15): 1132-8.
- Holmes, L. B., E. J. Baldwin, et al. (2008). "Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy." *Neurology***70**(22 Pt 2): 2152-8.
- Holmes, L. B., R. Mittendorf, et al. (2011) "Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations." *Arch Neurol***68**(10): 1275-81
- Holt-Seitz, A., Wirrel E. C. et al ( 1999). "Seizure in the elderly: etiology and prognosis." *Canadian Journal of Neurological sciences***26**:110-4
- Hopkins, A., C. Clarke, et al. (1988). "SEIZURE RECURRENCE AFTER AN INITIAL SEIZURE IN ADULT LIFE - THE PREDICTIVE VALUE OF CT SCANNING AND ELECTROENCEPHALOGRAPHY." *Australian and New Zealand Journal of Medicine***18**(3): 477-477.
- Huff, J. S., D. L. Morris, et al. (2001). "Emergency department management of patients with seizures: A multicenter study." *Academic Emergency Medicine***8**(6): 622-628.
- Hui, A. C. F., A. Tang, et al. (2001). "Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population." *Epilepsia***42**(1): 94-97.
- Hung TY, C.C.Chen et al. (2011)." Transient hyperammonemia in seizures: a prospective study". *Epilepsia*;**52**(11):2043-9
- Hussain, S.A., S.R. Haut SR,et al."Incidence of epilepsy in a racially diverse, community-dwelling, elderly cohort: results from the Einstein aging study". *Epilepsy Res.* **71**(2-3):195-205

- Iyadurai, S. J. P. and S. S. Chung (2007). "New-onset seizures in adults: Possible association with consumption of popular energy drinks." Epilepsy & Behavior**10**(3): 504-508.
- Imfeld, P., M. Bodmer, et al. (2013). "Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis". Epilepsia. **54**(4):700-7
- Irizarry, M.C., S.Jin, et al. (2012). "Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease". Arch Neurol. **69**(3):368-72
- Jabbari, B., M. B. Russo, et al. (2000). "Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects." Clin Neurophysiol**111**(1): 102-5.
- Jacoby, A., C. Gamble, et al. (2007). "Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures." Neurology**68**(15): 1188-96.
- Jagoda, A. S., E. K. Kuffner, et al. (2004). "Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures." Annals of Emergency Medicine**43**(5): 605-625.
- Jallon, P. (1997). "Epilepsy in developing countries." Epilepsia**38**(10): 1143-1151.
- Jallon, P., M. Goumaz, et al. (1997). "Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland." Epilepsia**38**(5): 547-552.
- Jentink, J., M. A. Loane, et al. (2010a) "Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations." N Engl J Med**362**(23): 2185-93.
- Jentink, J., H. Dolk, et al. (2010b) "Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study." BMJ**341**: c6581
- Joensen, P. (1986). "PREVALENCE, INCIDENCE, AND CLASSIFICATION OF EPILEPSY IN THE FAROES." Acta Neurologica Scandinavica**74**(2): 150-155.
- Josephson, C. B., S. Rahey, et al. (2007). "Neurocardiogenic syncope: Frequency and consequences of its misdiagnosis as epilepsy." Canadian Journal of Neurological Sciences**34**(2): 221-224.
- Karceski, S, Morell, M.J. et al. (2005). "Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005." Epilepsy & behavior **7**: 1-64
- Kasteleijn-Nolst Trenite, D. G., C. D. Binnie, et al. (1999). "Photic stimulation: standardization of screening methods." Epilepsia **40 Suppl 4**: 75-9.
- Katz, R.I., G.R.Horowitz. (1982). "Electroencephalogram in the septuagenarian: studies in a normal geriatric population". J Am Geriatr Soc. **30**(4):273-5
- Kellinghaus, C., T. Loddenkemper, et al. (2004). "Seizure semiology in the elderly: a video analysis". Epilepsia. **45**(3):263-7
- Kim, L. G., T. L. Johnson, et al. (2006). "Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial." Lancet Neurology**5**(4): 317-322.
- King, M. A., M. R. Newton, et al. (1998). "Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients." Lancet**352**(9133): 1007-1011.

- Kooi, K. A., A. M. Guevener, et al. (1964). "Electroencephalographic Patterns of the Temporal Region in Normal Adults." Neurology**14**: 1029-35.
- Kotsopoulos, I. A. W., T. van Merode, et al. (2002). "Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures." Epilepsia**43**(11): 1402-1409.
- Krumholz, A., S. Grufferman, et al. (1989). "SEIZURES AND SEIZURE CARE IN AN EMERGENCY DEPARTMENT." Epilepsia**30**(2): 175-181.
- Kwan, P. and M. J. Brodie (2001). "Effectiveness of first antiepileptic drug." Epilepsia**42**(10): 1255-1260.
- Leach, J. P., R. Lauder, et al. (2005). "Epilepsy in the UK: Misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project." Seizure-European Journal of Epilepsy**14**(7): 514-520.
- Lempert, T., M. Bauer, et al. (1994). "SYNCOPE - A VIDEOMETRIC ANALYSIS OF 56 EPISODES OF TRANSIENT CEREBRAL HYPOXIA." Annals of Neurology**36**(2): 233-237.
- Leppik IE.(2006)." Epilepsy in the elderly". Epilepsia. **47** Suppl 1:65-70
- Leone, M. A., A. Solari, et al. (2006). "Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy." Neurology**67**(12): 2227-9.
- Lesser, R. P. (1996). "Psychogenic seizures." Neurology**46**(6): 1499-1507.
- Libman, M. D., L. Potvin, et al. (1991). "SEIZURE VS SYNCOPE - MEASURING SERUM CREATINE-KINASE IN THE EMERGENCY DEPARTMENT." Journal of General Internal Medicine**6**(5): 408-412.
- Loiseau, J., P. Loiseau, et al. (1990). "SURVEY OF SEIZURE DISORDERS IN THE FRENCH SOUTHWEST .1. INCIDENCE OF EPILEPTIC SYNDROMES." Epilepsia**31**(4): 391-396.
- Loiseau, J., P. Loiseau, et al.(1990). "A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients". Ann Neurol. **27**(3):232-7
- Luengo, A., J. Parra, et al. (2001). "Prevalence of epilepsy in northeast Madrid." Journal of Neurology**248**(9): 762-767.
- MacCormick, J. M., H. McAlister, et al. (2009). "Misdiagnosis of Long QT Syndrome as Epilepsy at First Presentation." Annals of Emergency Medicine**54**(1): 26-32.
- MacDonald, B. K., O. C. Cockerell, et al. (2000). "The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK." Brain**123**: 665-676.
- Maillard, L., J. Jonas, et al. (2012). "One-year outcome after a first clinically possible epileptic seizure: predictive value of clinical classification and early EEG". Neurophysiol Clin. **42**(6):355-62
- Maremmani, C., G. Rossi, et al. (1991). "DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGIC-STUDY OF EPILEPSY SYNDROMES IN A DISTRICT OF NORTHWEST TUSCANY, ITALY." Epilepsia**32**(3): 294-298.
- Marsan, C. A. and L. S. Zivin (1970). "Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients." Epilepsia**11**(4): 361-81.

- Marson, A., A. Jacoby, et al. (2005). "Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial." Lancet**365**(9476): 2007-2013.
- Marson, A. G. (2008). "When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence?" Epilepsia**49**: 3-6.
- Marson, A. G., A. M. Al-Kharusi, et al. (2007). "The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial." Lancet**369**(9566): 1000-1015.
- Marson, A. G., A. M. Al-Kharusi, et al. (2007). "The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial." Lancet**369**(9566): 1016-1026.
- Mattoo, S. K., S. M. Singh, et al. (2009). "Prevalence and correlates of epileptic seizure in substance-abusing subjects." Psychiatry and Clinical Neurosciences**63**(4): 580-582.
- McBride, A.E., T.T. Shih, et al. (2002). "Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients". Epilepsia. **43**(2):165-9.
- Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. Curr Neurol Neurosci Rep 2002;2(4):373–8.
- Meador, K. J., P. B. Pennell, et al. (2008). "Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes." Neurology**71**(14): 1109-17.
- Meador, K. J., G. A. Baker, et al. (2009). "Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs." N Engl J Med**360**(16): 1597-605.
- Meador, K. J., G. A. Baker, et al. (2011a) "Relationship of child IQ to parental IQ and education in children with fetal antiepileptic drug exposure." Epilepsy Behav**21**(2): 147-52.
- Meador, K. J., G. A. Baker, et al. (2011b) "Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age." Brain**134**(Pt 2): 396-404.
- Meador K. J., G. A. Baker, et al.(2013) NEADStudy Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013Mar;12(3):244-52.
- Messing, R. O., R. G. Closson, et al. (1984). "DRUG-INDUCED SEIZURES - A 10-YEAR EXPERIENCE." Neurology**34**(12): 1582-1586.
- Molgaard-Nielsen, D. and A. Hviid (2011) "Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects." JAMA**305**(19): 1996-2002.
- Montouris, G. (2005). "Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy." Curr Med Res Opin**21**(5): 693-701.
- Moreau, T., S. Thobois, et al. (1996). "Epilepsy revealing a prolonged QT syndrome." Revue Neurologique**152**(10): 642-645.

- Mower, W. R., M. H. Biro, et al. (2002). "Selective tomographic imaging of patients with new-onset seizure disorders." Academic Emergency Medicine**9**(1): 43-47.
- Mula, M., A.M.Kanner, et al. (2013). "Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology". Epilepsia. **54**(1):199-203
- Nakamura K, K. Yamane et al.(2013). "Hyperammonemia in idiopathic epileptic seizure". Am J Emerg Med.;**31**(10):1486-9
- Nakken KO and E.Tauboll. (2010).. "Bone loss associated with use of antiepileptic drugs". Expert Opin Drug Saf **9**:561-71.
- Neufeld, M. Y., T. A. Treves, et al. (1997). "Sequential serum creatine kinase determination differentiates vaso-vagal syncope from generalized tonic-clonic seizures." Acta Neurologica Scandinavica**95**(3): 137-139.
- Neufeld, M. Y., V. Chistik, et al. (2000). "The diagnostic aid of routine EEG findings in patients presenting with a presumed first-ever unprovoked seizure." Epilepsy Research**42**(2-3): 197-202.
- Ng, S. K. C., J. C. M. Brust, et al. (1990). "ILLICIT DRUG-USE AND THE RISK OF NEW-ONSET SEIZURES." American Journal of Epidemiology**132**(1): 47-57.
- Olafsson, E., W. A. Hauser, et al. (1996). "Incidence of epilepsy in rural Iceland: A population-based study." Epilepsia**37**(10): 951-955.
- Olafsson, E. and W. A. Hauser (1999). "Prevalence of epilepsy in rural Iceland: A population-based study." Epilepsia**40**(11): 1529-1534
- Olafsson, E., P. Ludvigsson, et al. (2005). "Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study." Lancet Neurology**4**(10): 627-634.
- Oliva, M., C. Pattison, et al. (2008). "The diagnostic value of oral lacerations and incontinence during convulsive "seizures". " Epilepsia**49**(6): 962-967.
- Olson, K. R., T. E. Kearney, et al. (1993). "SEIZURES ASSOCIATED WITH POISONING AND DRUG OVERDOSE." American Journal of Emergency Medicine**11**(6): 565-568.
- Pacia, S. V., O. Devinsky, et al. (1994). "THE PROLONGED QT-SYNDROME PRESENTING AS EPILEPSY - A REPORT OF 2 CASES AND LITERATURE-REVIEW." Neurology**44**(8): 1408-1410.
- Pascualleone, A., A. Dhuna, et al. (1990). "COCAINE-INDUCED SEIZURES." Neurology**40**(3): 404-407.
- Paterno E, R.L.Bohnet al. (2010). "Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death". JAMA **303**:1401-09.
- Patsalos, P. N., D. J. Berry, et al. (2008). "Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies." Epilepsia**49**(7): 1239-76.
- Peguero, E., B. Aboukhalil, et al. (1995). "SELF-INJURY AND INCONTINENCE IN PSYCHOGENIC SEIZURES." Epilepsia**36**(6): 586-591.

- Pennell, P. B., B. E. Gidal, et al. (2007). "Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation." Epilepsy Behav**11**(3): 263-9.
- Pesola, G. R. and J. Avasarala (2002). "Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an Emergency Department." Journal of Emergency Medicine**22**(3): 235-239.
- Petty SJ, T.J. O'Brien, et al (2007). "Anti-epileptic medication and bone health". Osteoporos Int**18**:129-42
- Petramfar, P., E. Yaghoobi, et al. (2009). "Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope." Epilepsy & Behavior**15**(3): 330-332.
- Phabphal, K., A. Geater, et al.(2013). "Risk factors of recurrent seizure, co-morbidities, and mortality in new onset seizure in elderly". Seizure.**22**(7)
- Picot, M. C., M. Baldy-Moulinier, et al. (2008). "The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country." Epilepsia**49**(7): 1230-1238.
- Poliquin-Lasnier, L. and F. G. Moore (2009). "EEG in suspected syncope: do EEGs ordered by neurologists give a higher yield?" Can J Neurol Sci**36**(6): 769-73.
- Powers, R. D. (1985). "SERUM CHEMISTRY ABNORMALITIES IN ADULT PATIENTS WITH SEIZURES." Annals of Emergency Medicine**14**(5): 416-420.
- Preux, P. M. and P. Odermatt (2005). "Epidemiological and clinical aspects." Epilepsia**46**: 5-5.
- Quinn, J., D. McDermott, et al. (2006). "Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes." Ann Emerg Med**47**(5): 448-54.
- Ramirezlassapas, M., R. J. Cipolle, et al. (1984). "VALUE OF COMPUTED TOMOGRAPHIC SCAN IN THE EVALUATION OF ADULT PATIENTS AFTER THEIR 1ST SEIZURE." Annals of Neurology**15**(6): 536-543.n
- Ramsay, R.E., Rowan, A.J, et al. (2004). "Special consideration in treating the elderly patient with epilepsy". Neurology**62**(5 supp 2): S24-9.
- Ramsay, R.E., Uthman, B et al.(2008). "Topiramate in olderpatient with partial-onset seizure: a pilot double-blind, dose-comparaison study". Epilepsia**49**(7): 1180-5
- Rasalam, A. D., H. Hailey, et al. (2005). "Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder." Dev Med Child Neurol**47**(8): 551-5.
- Reiher, J. and M. Lebel (1977). "Wicket spikes: clinical correlates of a previously undescribed EEG pattern." Can J Neurol Sci**4**(1): 39-47.
- Reinikainen, K. J., T. Keranen, et al. (1987). "CT BRAIN-SCAN AND EEG IN THE DIAGNOSIS OF ADULT ONSET SEIZURES." Epilepsy Research**1**(3): 178-184.
- Richer, L. P., M. I. Shevell, et al. (2002). "Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder." Pediatr Neurol**26**(2): 125-9.

- Rosenow, F., C. Schade-Brittinger, et al. (2012) "The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy--an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study." J Neurol Neurosurg Psychiatry.
- Rosman, N.P., T.Colton, et al. (1993). "A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures". N Engl J Med.**329**(2):79-84.
- Roupakiotis, S. C., S. D. Gatzonis, et al. (2000). "The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording - Contribution to a long-standing discussion." Seizure-European Journal of Epilepsy**9**(8): 580-584.
- Rowan, A. J., Ramsay, R. E., et al. (2005). "New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine". Neurology**64**(11): 1868-73.
- Saetre, E., E. Perucca, et al. (2007). "LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly". Epilepsia. **48**(7):1292-302
- Saetre E., M. Abdelnoor, et al. (2010)"Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age". Epilepsy Behav. **17**(3): 395-401
- Saini, J., C. Kesavadas, et al. (2009). "Susceptibility weighted imaging in the diagnostic evaluation of patients with intractable epilepsy." Epilepsia**50**(6): 1462-1473.
- Salinsky, M., R. Kanter, et al. (1987). "EFFECTIVENESS OF MULTIPLE EEGS IN SUPPORTING THE DIAGNOSIS OF EPILEPSY - AN OPERATIONAL CURVE." Epilepsia**28**(4): 331-334.
- Sam, M. C. and E. L. So (2001). "Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in the community." Epilepsia**42**(10): 1273-8.
- Samokhvalov, A. V., H. Irving, et al.(2010) "Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis." Epilepsia**51**(7): 1177-84.
- Scheepers, B., P. Clough, et al. (1998). "The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study." Seizure-European Journal of Epilepsy**7**(5): 403-406.
- Schoenenberger, R. A. and S. M. Heim (1994). "INDICATION FOR COMPUTED-TOMOGRAPHY OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH FIRST UNCOMPLICATED GENERALIZED SEIZURE." British Medical Journal**309**(6960): 986-989.
- Schreiner, A. and B. Pohlmann-Eden (2003). "Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure." Clinical Electroencephalography**34**(3): 140-144.
- Shallcross, R., R. L. Bromley, et al. "Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate." Neurology**76**(4): 383-9.
- Sheldon, R., S. Rose, et al. (2002). "Historical criteria that distinguish syncope from seizures." Journal of the American College of Cardiology**40**(1): 142-148.

- Sidenvall, R., L. Forsgren, et al. (1996). "Prevalence and characteristics of epilepsy in children in Northern Sweden." *Seizure***5**(2): 139-146.
- SILVERMAN, A.J., E.W.BUSSE, et al. (1955). "Studies in the processes of aging: electroencephalographic findings in 400 elderly subjects". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **7**(1):67-74
- Schober, E., K.P. Otto et al. (2012). Association of Epilepsy and Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents: Is There an Increased Risk for Diabetic Ketoacidosis? *Journal of Pediatrics***160**:662-666
- Smith, D., B. A. Defalla, et al. (1999). "The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic." *Qim-an International Journal of Medicine***92**(1): 15-23.
- Steele, M. T., E. J. Westdorp, et al. (2000). "Screening for stimulant use in adult emergency department seizure patients." *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology***38**(6): 609-613.
- Stephen L.J, K. Kelly et al. (2011). "Levetiracetam monotherapy: outcomes from an epilepsy clinic" *Seizure* **20**(7):554-7
- Stephenson, J. B. P. (1990). "EPILEPSY." *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery***3**(3): 377-380.
- Taillia H, P. Alla, et al.(2009) "Anticonvulsant hypersensitivity syndrome and lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome". *Rev Neurol (Paris)***165**:821-27.
- Talaie, H., R. Panahandeh, et al. (2008). "Seizure associated with tramadol use/abuse." *Clinical Toxicology***46**(7): 213.
- Tardy, B., P. Lafond, et al. (1995). "ADULT 1ST GENERALIZED SEIZURE - ETIOLOGY, BIOLOGICAL TESTS, EEG, CT SCAN, IN AN ED." *American Journal of Emergency Medicine***13**(1): 1-5.
- Tellez-Zenteno, J. F., S. Matijevic, et al. (2004). "National and regional prevalence of self-reported epilepsy in Canada." *Epilepsia***45**: 268-268.
- Tellez-Zenteno JF, S.B. Patten et al (2007). "Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis". *Epilepsia* **48**:2336-44.
- Thijs, R. D., W. A. Wagenaar, et al. (2008). "Transient loss of consciousness through the eyes of a witness." *Neurology***71**(21): 1713-1718.
- Thundiyil, J. G., T. E. Kearney, et al. (2007). "Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System." *J Med Toxicol***3**(1): 15-9.
- Tinuper, P., F. Provini, et al. (1996). "Partial epilepsy of long duration: changing semiology with age". *Epilepsia.* **37**(2):162-4
- Tomson, T., D. Battino, et al. (2010) "Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization." *Epilepsia***51**(5): 909-15.
- Tomson, T., D. Battino, et al. (2011) "Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry." *Lancet Neurol***10**(7): 609-17.

- Turnbull, T. L., T. L. Vandenhoeck, et al. (1990). "UTILITY OF LABORATORY STUDIES IN THE EMERGENCY DEPARTMENT PATIENT WITH A NEW-ONSET SEIZURE." Annals of Emergency Medicine**19**(4): 373-377.
- US Food and Drug Administration (2008) Antiepileptic drugs and suicidality. Available: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM192556.pdf>. Accessed 07/12/2009.
- Vajda, F. J., J. Graham, et al. (2011) "Foetal malformations after exposure to antiepileptic drugs in utero assessed at birth and 12 months later: observations from the Australian pregnancy register." Acta Neurol Scand**124**(1): 9-12.
- Van Cott AC. Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 3:94-102. Review.
- van Donselaar, C. A., R. J. Schimsheimer, et al. (1992). "Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures." Arch Neurol**49**(3): 231-7.
- Verrotti, A., G. Latini, et al. (2004). "Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence". *Eur J Paediatr Neurol*.**8**(3):131-4.
- Vinten, J., N. Adab, et al. (2005). "Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero." Neurology**64**(6): 949-54.
- Wada, J. A., T. Osawa, et al. (1975). "EFFECTS OF TETRAHYDROCANNABINOLS ON KINDLED AMYGDALOID SEIZURES AND PHOTOGENIC SEIZURES IN SENEGALESE BABOONS, PAPIO-PAPIO." Epilepsia**16**(3): 439-448.
- Wallace, H., S. Shorvon, et al. (1998). "Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2052922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy." Lancet**352**(9145): 1970-1973
- Verrotti A, G. Coppola et al.(2010) "Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs". *Clin Neurol Neurosurg* **112**:1-10.
- Wiebe, S., D. R. Bellhouse, et al. (1999). "Burden of epilepsy: The Ontario Health Survey." Canadian Journal of Neurological Sciences**26**(4): 263-270.
- Wyllie, E., H. Lueders, et al. (1985). "POSTICTAL SERUM CREATINE-KINASE IN THE DIAGNOSIS OF SEIZURE DISORDERS." Archives of Neurology**42**(2): 123-126.
- Yamamoto, A., G. Yamamoto, et al. (2009). "[Criteria for differential diagnosis of epilepsy and long QT syndrome presenting with seizures and EEG abnormalities]." No To Hattatsu**41**(6): 442-6.
- Zaccara, G., D. Franciotta, et al. (2007). "Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs." Epilepsia**48**(7): 1223-1244.
- Zivin, L. and C. A. Marsan (1968). "Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the eeg of non-epileptic subjects." Brain**91**(4): 751-78.