



## RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

# Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Octobre 2020

Ce document n'est pas le texte des recommandations.

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, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : « Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique ».

**Tableau 1.** 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 d'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.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de Santé**

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Table des matières

Abréviations et acronymes .....	4
Introduction .....	5
<b>1. Démarche diagnostique initiale chez un patient ayant des manifestations cliniques évocatrices d'épilepsie .....</b>	<b>10</b>
1.1 Qui pose le diagnostic ? .....	10
1.2 Éléments cliniques à rechercher et diagnostics différentiels .....	11
1.3 Comorbidités.....	14
1.4 Examens complémentaires à réaliser (place de l'EEG ; place de l'imagerie ; place des autres examens (ECG, examen psychologique) .....	15
1.5 Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques .....	24
<b>2. Annonce du diagnostic et informations à donner au patient et/ou son entourage.....</b>	<b>26</b>
2.1 Annonce du diagnostic .....	26
2.2 Informations à donner au patient et/ou à son entourage .....	27
<b>3. Prise en charge des épilepsies .....</b>	<b>35</b>
3.1 Principes généraux.....	35
3.2 Traitement pharmacologique des épilepsies .....	35
3.3 Traitement de la crise d'épilepsie.....	41
3.4 Choix du traitement pharmacologique antiépileptique .....	42
3.5 Interventions non pharmacologiques et mesures d'accompagnement du patient .....	52
3.6 Accompagnement médico-social .....	57
3.7 Suivi d'un patient ayant une épilepsie.....	59
<b>4. Particularités de prises en charge.....</b>	<b>66</b>
4.1 Troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux .....	66
4.2 Comorbidités cognitives (hors troubles du neuro-développement) .....	76
4.3 Comorbidités somatiques.....	77
4.4 Particularités de la prise en charge des femmes en âge de procréer ayant une épilepsie.....	79
4.5 Particularités de la prise en charge de la personne âgée (> 65 ans) ayant une épilepsie.....	105
<b>5. Validation .....</b>	<b>109</b>
5.1 Avis de la Commission .....	109
5.2 Adoption par le Collège de la HAS.....	109
Annexe 1. Méthode de travail .....	110
Annexe 2. Recherche documentaire.....	113
Annexe 3. Questions retenues lors de la phase de cadrage .....	119
Annexe 4. Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques.....	120
Annexe 5. Rôles infirmiers .....	121
Annexe 6. Plans d'aménagement de la scolarité.....	122
Annexe 7. Tableaux .....	123
Références .....	143
Participants .....	164
Fiche descriptive .....	167

## Abréviations et acronymes

**CAMSP** . Centre d'action médico-sociale précoce

**CMP** ..... Centre médico-psychologique

**CMPP**.... Centre médico-psycho-pédagogique

**CRAT** .... Centre de référence des agents tératogènes

**EEG**. ..... Électroencéphalogramme

**EFAPPE** Fédération des associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères

**ESSMS** . Établissement et service social ou médico-social

**ILAE**..... *International League Against Epilepsy*

**IME**..... Institut médico-éducatif

**IRM** ..... Imagerie par résonance magnétique

**JO** ..... Journal officiel de la République française

**LFCE**..... Ligue française contre l'épilepsie

**NDDI-E**.. *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy*

**NDDI-E-Y** *Neurological Disorders Depression Inventory-Epilepsy for Youth*

**PAI** ..... Projet d'accueil individualisé

**PPS**..... Projet personnalisé de scolarisation

**SESSAD** Services d'éducation spéciale et de soins à domicile

**SFNP** .... Société française de neurologie pédiatrique

**SUDEP**.. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (mort subite inexpliquée)

**ULIS**..... Unités localisées pour l'inclusion scolaire

**VPA**..... Valproate de sodium

## Introduction

### Situation clinique

L'épilepsie comme une maladie cérébrale est définie par l'une des manifestations suivantes (1) :

- 1) survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ;
- 2) survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) et probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ;
- 3) diagnostic d'un syndrome épileptique.

L'épilepsie regroupe des situations très différentes.

Chez l'enfant, par exemple, certains syndromes épileptiques sont caractérisés par la survenue peu fréquente de crises peu invalidantes, associées à un développement neurologique normal. Cependant, même pour ces syndromes d'évolution favorable, en ce qui concerne les crises, elles s'associent régulièrement à des difficultés sociales et/ou familiales. D'autres crises d'épilepsie ou syndromes épileptiques sont directement invalidants ou associés à des troubles du neurodéveloppement.

Chez l'adulte, la survenue d'une seule crise peut parfois avoir des conséquences désastreuses sur la vie socio-professionnelle (risque de perte d'emploi ou d'interdiction de conduite automobile), avec des répercussions affectives et familiales très lourdes. Il est essentiel que le diagnostic ne soit pas porté de façon abusive, et fasse l'objet d'une consultation spécialisée assortie d'examens appropriés. Dans des populations particulières telles que la femme en âge de procréer ou la personne âgée, le choix du traitement peut être délicat et nécessiter une surveillance particulière. D'autres patients vont faire face à des difficultés pouvant être en rapport avec l'étiologie, la fréquence ou le type de crises, les comorbidités associées, si bien que chaque situation est unique et qu'il est compliqué d'en dresser un tableau exhaustif.

### Thème

Le thème émane d'une demande de la Société française de neurologie pédiatrique (SFNP), de la Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) et de la Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie (FFRE) qui ont saisi la Haute Autorité de Santé (HAS), en vue de l'élaboration d'une Recommandation de bonne pratique (RBP) pour la prise en charge initiale et le suivi des patients ayant une épilepsie.

De ce thème a été rapprochée la demande de la Fédération des associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères (EFAPPE), d'Épilepsie France, de la Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) et du Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française (CPNLF) qui ont saisi la HAS en vue d'une RBP sur le thème de la prise en charge des comorbidités psychiatriques chez les patients ayant une épilepsie.

Cette recommandation de bonne pratique sera suivie par un travail sur le parcours de soins du patient ayant une épilepsie.

### Contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

#### ► Épidémiologie

Dans une revue systématique, en Europe, la prévalence de l'épilepsie est estimée chez l'enfant et l'adolescent à 4,5-5,0 ‰ ; chez l'adulte de 20 à 64 ans à 6 ‰ ; et au-delà de 65 ans à 7 ‰ (2).

En Europe, l'incidence de l'épilepsie est estimée chez l'enfant et l'adolescent à 70 nouveaux cas pour 100 000 par an ; chez l'adulte de 20 à 64 ans à 30 pour 100 000 ; et au-delà de 65 ans à 100 pour 100 000 (2).

D'après d'autres revues systématiques, au niveau mondial, 46 millions de personnes auraient une épilepsie évolutive (idiopathique ou secondaire) (3). La prévalence de l'épilepsie évolutive a été estimée à 6,4 ‰ (IC 95 % : 5,6–7,3) ; et la prévalence de l'épilepsie au cours de la vie a été estimée à 7,6 ‰ (IC 95 % : 6,2–9,4) (4).

L'incidence médiane de l'épilepsie au niveau mondial a été estimée à 68 nouveaux cas pour 100 000 personnes [57 – 81] (4).

La prévalence et l'incidence de l'épilepsie sont plus élevées dans les pays à revenus faibles ou moyens (4).

L'épilepsie débute chez l'enfant dans la moitié des cas.

Les patients ayant une épilepsie ont un taux de mortalité deux à trois fois supérieur à celui de la population générale (5-8). Cette surmortalité est multifactorielle par accidents, état de mal épileptique, mort subite non expliquée et suicide (9). Dans une revue systématique, le taux de mort subite inexplicée (MSI ou SUDEP pour *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), chez des patients ayant une épilepsie a été estimé à 1 pour 4 500 enfants par an et à 1 pour 1 000 adultes par an (10). Une autre revue canadienne retrouve une incidence légèrement supérieure chez l'enfant avec épilepsie, comparativement à l'incidence chez l'adulte avec épilepsie, estimé à 1,17/1 000 patients par an (11).

L'épilepsie constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune (12).

Les personnes avec une épilepsie en activité occupent principalement des postes manuels et non qualifiés (13-15). Elles sont plus souvent sous-employées par rapport à leur âge et à leurs qualifications par rapport aux personnes n'ayant pas d'épilepsie (13, 14, 16). Elles ont moins d'opportunités d'évolution de carrière (16). Le salaire des personnes avec épilepsie semble inférieur à celui de leurs collègues, à poste équivalent (17).

Les enfants ayant une épilepsie sont plus souvent atteints de pathologie neurodéveloppementale que la population générale des enfants du même âge. Les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents sont les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (environ 30 % des enfants avec épilepsie), dans sa forme inattentive le plus souvent, le trouble du développement intellectuel et les troubles du spectre de l'autisme (18, 19).

Par ailleurs, les troubles anxio-dépressifs sont également plus fréquents chez les enfants avec épilepsie (20, 21).

L'ensemble de ces comorbidités doit être recherché chez l'enfant et nécessite une prise en charge adaptée.

Des troubles psychiatriques sont fréquemment associés à l'épilepsie (22). Dans des revues systématiques, la prévalence des troubles anxieux dans l'épilepsie a été estimée à 20,2 % [IC 95 % : 15,3-26,0] (23) et la prévalence d'une dépression caractérisée active dans l'épilepsie a été estimée à 23,1 % [IC 95 % : 19,8-27,0] (24) ; les troubles anxieux et la dépression sont souvent associés. Dans deux études réalisées à partir de registres, le risque relatif de suicide des patients avec épilepsie par rapport à la population témoin a été estimé au Danemark à 3,17 [IC 95 % : 2,88-3,50] (25) et en Suède à 3,7 [IC 95 % : 3,3-4,2] (26). L'existence d'une dépression est le principal facteur prédictif d'une qualité de vie moindre dans l'épilepsie (27) ; la dépression est également associée à un moindre contrôle de l'épilepsie (9). La prévalence de troubles psychotiques dans l'épilepsie a été estimée dans une revue systématique à 5,6 % [IC 95 % : 4,8-6,4] (28). Des crises non épileptiques psychogènes (CNEP) surviendraient chez 20 à 30 % des patients ayant une épilepsie en tant que troubles associés (29), mais existent aussi en tant qu'entité diagnostique indépendante, non liée à une décharge neuronale excessive et dont la physiopathologie est mal

connue (30). Des manifestations psychiatriques peuvent être secondaires à la mise en place ou à l'arrêt des traitements antiépileptiques.

Des troubles psychiatriques associés à une épilepsie active seraient un facteur d'exclusion des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ESSMS) ou du monde professionnel. Les résultats de l'étude REPEHRES (REcensement des Populations En situation d'Handicaps Rares et Epilepsies Sévères), réalisée en 2014-2016, suggèrent que 13 % [IC 95 % : 12,3-13,4] des personnes accueillies en ESSMS en région des Pays de la Loire ont une épilepsie (31).

La stigmatisation de l'épilepsie résulte d'une méconnaissance de l'affection (32). La stigmatisation peut avoir des répercussions sur la qualité de vie des personnes atteintes et de leur famille, et amener à une discrimination scolaire ou professionnelle (33). Y compris dans les pays avancés, des personnes ayant une épilepsie sont encore sujettes à des attitudes négatives. Deux axes peuvent permettre de lutter contre la stigmatisation : (i) une information des personnes ayant une épilepsie sur les risques de stigmatisation et un soutien ; (ii) une information de la population générale sur la maladie et une sensibilisation aux risques de stigmatisation (33).

### ► **État des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge**

#### **Enquêtes de pratiques existantes sur le thème**

Les pratiques peuvent être très différentes dès le diagnostic initial, qui peut être posé à tort dans environ 20 % des cas (34) (20 % (35), 26,1 % (36), 16,3 % (37), 23 % (38)). Certains patients vont être traités inutilement par antiépileptiques pendant plusieurs mois ou années avec des risques d'effets indésirables et d'effets tératogènes potentiels des antiépileptiques, et des conséquences socio-économiques chez l'adulte (emploi, permis de conduire, etc.) (34). Les principaux diagnostics différentiels d'une crise d'épilepsie chez l'adulte sont les syncopes et les crises non épileptiques (39). Chez l'enfant, les malaises d'origine digestive, les spasmes du sanglot, les mouvements anormaux non épileptiques, les crises occasionnelles répétées, en rapport avec une cause sous-jacente responsable d'hypoglycémie ou d'hypocalcémie méconnue, sont également des diagnostics différentiels de crises d'épilepsie (40).

En l'absence de suivi organisé, il arrive que des traitements nécessaires et efficaces à un moment donné soient ensuite poursuivis inutilement.

L'étude à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) a décrit la prise en charge des patients de plus de 15 ans ayant débuté leur épilepsie en 2014 (41) :

- alors que le traitement ne devrait être introduit qu'après réalisation d'un EEG et d'une consultation spécialisée,
  - seuls 55,7 % des patients ont été en contact avec un médecin spécialiste<sup>1</sup> dans les 3 mois précédant l'instauration de leur traitement et 64,1 % ont consulté un médecin spécialiste dans l'année qui a suivi,
  - 22 % des patients auxquels un antiépileptique a été prescrit ont été vus seulement par un médecin généraliste, sans contact avec un spécialiste dans les 3 mois qui précèdent et les 12 mois qui suivent la délivrance de ce médicament ;
- sur les 58 000 patients qui ont eu en 2014 une première délivrance de médicaments ayant une indication stricte pour l'épilepsie, sans délivrance l'année précédente, seuls 49 % des patients ont eu encore une délivrance de ce traitement 12 mois plus tard ;
- seulement 13 % des patients sont suivis par un neurologue libéral.

Il n'y a aucune donnée chiffrée disponible concernant la prise en charge des enfants avec épilepsie.

<sup>1</sup> Dans cette étude, un contact avec un médecin spécialiste pouvait correspondre à : une consultation neurologue ou psychiatre libéral, une consultation externe en établissement public, une hospitalisation MCO pour affection neurologique, une cotation d'un acte EEG

Les troubles psychiatriques dans le contexte de la maladie épileptique sont souvent sous-évalués. Les effets pro-convulsivants des antidépresseurs sont parfois surestimés.

### Organisation des soins

Le parcours de soins est complexe, car il implique de nombreux intervenants : médecin généraliste, neurologue, pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, urgentiste, réanimateur, médecin scolaire, médecin du travail, infirmiers spécialisés en épileptologie qui doivent faire face à des formes extrêmement variées d'épilepsie.

Le nombre de neurologues en France métropolitaine en 2016 était de 2 318 (42). En 2015, le nombre de neurologues libéraux était de 849 (41). Les patients avec épilepsie ont représenté en moyenne 8,5 % de la patientèle des neurologues libéraux (41). L'électroencéphalogramme (EEG), indispensable au diagnostic, n'a représenté que 2 % des actes des neurologues libéraux (41). Quelques neurologues libéraux (65/849, soit 7,7 %) ont consacré une part significative de leur activité à l'EEG et aux patients ayant une épilepsie (41).

### Données internationales

L'accès des patients à une expertise et des examens spécialisés (médecin neurologue spécialisé en épilepsie, électroencéphalogramme ou centre référent pour les malades les plus graves) est difficile dans la majorité des pays (41, 43, 44).

Les conséquences des parcours mal organisés ont été mises en évidence dans les années 2000, au Royaume-Uni, lors d'un audit des décès attribuables à l'épilepsie, qui suggère que, parmi les patients décédés ayant une épilepsie, 59 % des décès chez l'enfant (soit 13/22) et 38 % des décès chez l'adulte (soit 60/158) pouvaient être considérés comme évitables : les experts ayant considéré les soins inadaptés chez les enfants (avec un accès limité au spécialiste et un traitement potentiellement inapproprié) et chez les adultes (l'accès au spécialiste, les investigations, le traitement ainsi que l'information du patient étant souvent inadéquats) (45).

### ► Enjeux et objectifs de la recommandation de bonne pratique

Pour les personnes ayant des manifestations cliniques évocatrices d'épilepsie, l'enjeu de la prise en charge est :

- concernant le diagnostic : de s'assurer qu'il s'agit bien d'une crise d'épilepsie non occasionnelle et de confirmer le diagnostic d'épilepsie selon les données de la classification des crises de 2017 de l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) (46) ;
- d'identifier les troubles éventuellement associés (en particulier les troubles psychiatriques et les troubles neuropsychologiques) ;
- de mettre en place un suivi approprié, considérant l'épilepsie comme une maladie chronique, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, de réduire les conséquences médicales et sociales (le moins d'effets indésirables possibles, diminuer le nombre d'accidents évitables, moins d'arrêts de travail, moins d'hospitalisations en psychiatrie, moins d'exclusion des ESSMS) ;
- éventuellement, de prescrire un traitement adapté ;

Les enjeux d'une amélioration des pratiques professionnelles sont une réduction de la mortalité évitable, une meilleure intégration scolaire et professionnelle, une diminution des handicaps et des incapacités par des traitements plus adaptés, la prévention de la tératogénicité. Ces enjeux passent par une meilleure organisation des soins.

L'objectif de ce travail est l'élaboration de recommandations dans le but :

- d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique initiale, ainsi que le suivi des enfants et adultes ayant une épilepsie ;



- avec une attention particulière au diagnostic et au traitement de l'épilepsie associée à des troubles psychiatriques.

Ce travail est centré sur la prise en charge des patients en soins primaires et par les professionnels de niveau 2.

Ne seront pas développés dans cette RBP :

- le traitement de l'état de mal épileptique ;
- les épilepsies pharmaco-résistantes et la chirurgie de l'épilepsie qui sont du ressort des centres de référence épilepsie ou autres dispositifs de niveau 3 ;
- la stimulation du nerf vague, le régime cétogène seront évoqués sans les détailler.

La liste des questions retenues est présentée en Annexe 3.

### **Patients concernés**

Les enfants (y compris les nouveau-nés) et les adultes (y compris le sujet âgé) ayant une épilepsie, avec une considération particulière en cas de prise en charge spécifique pour :

- les patients ayant des troubles neurodéveloppementaux (déficit de l'attention/hyperactivité-TDAH, autisme) ;
- les patients ayant des troubles psychiatriques ;
- les femmes en âge de procréer.

### **Professionnels concernés**

Les recommandations sont destinées aux professionnels impliqués dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique, et dans le suivi des patients ayant une épilepsie : médecin généraliste, neurologue, pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, médecin scolaire, médecin du travail, urgentiste, réanimateur, infirmière spécialisée en épilepsie, etc.

## 1. Démarche diagnostique initiale chez un patient ayant des manifestations cliniques évocatrices d'épilepsie

La démarche diagnostique est initiée lors de l'apparition des premiers symptômes, c'est-à-dire au moment de la première crise. La prise en charge de la première crise d'épilepsie chez l'adulte en France a déjà fait l'objet de Recommandations de bonne pratique (RBP), publiées en 2014 par la Société française de neurologie (39). Pour l'enfant, les recommandations retenues sont les suivantes :

- *American Academy of Neurology. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children* de 2000 (47) ;
- *American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure* de 2011 (48) ;
- *National Clinical Guideline Centre. The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care* de 2012 (44) ;
- *International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics. Summary of recommendations for the management of infantile seizures* de 2015 (49) ;
- *New Zealand League Against Epilepsy. Epilepsy. Guidelines and pathways for children and young people* de 2017 (50) ;
- *International League Against Epilepsy. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy* de 2018 (19).

Pour l'adulte comme pour l'enfant, une revue de la littérature a également été effectuée après 2014.

### 1.1 Qui pose le diagnostic ?

**Chez l'enfant**, d'après les recommandations émises au Royaume-Uni (44) et en Nouvelle-Zélande (50), le diagnostic initial d'épilepsie doit être établi par un pédiatre. S'il s'agit d'une crise non fébrile, la consultation doit avoir lieu rapidement, c'est-à-dire dans un délai maximum de 15 jours (44). En cas de suspicion d'encéphalopathie (ex : spasmes infantiles), le délai doit être ramené à 48 h (50).

**Concernant l'adulte**, il est recommandé qu'un patient suspect de débiter une épilepsie soit vu en consultation par un neurologue dans un délai de 15 jours (39), afin que celui-ci :

- confirme ou infirme le diagnostic de crise d'épilepsie ;
- s'il y a lieu (première crise), évalue le risque de récurrence et si le diagnostic d'épilepsie-maladie mérite d'être d'ores et déjà retenu.

Si tel est le cas, il établira le diagnostic syndromique et étiologique en prescrivant les examens qu'il juge nécessaires à cet effet.

Il organisera également le suivi du patient (rythme des consultations de suivi et des examens associés).

Il informe le patient et éventuellement son entourage sur la maladie et ses éventuelles répercussions, les risques et les contraintes qu'elle implique, le conseille sur les aménagements à apporter dans son quotidien (que faire en cas de crise, hygiène de vie, conduite automobile, grossesse, etc.), et répond à ses questions (traitement, gestion des effets secondaires, vie au travail ou en milieu scolaire, etc.).

Ces recommandations sont basées sur des publications scientifiques mettant en évidence la difficulté du diagnostic d'épilepsie, avec un taux de faux positifs estimé entre 2 % et 71 % selon les études (d'après une revue systématique de la littérature jusqu'en 2015 portant sur 27 études sur le taux d'erreur diagnostique et ses conséquences chez les adultes et les enfants (51)). Les erreurs diagnostiques semblent le plus souvent liées à la méconnaissance des diagnostics différentiels

(selon une revue de la littérature (51) et une étude rétrospective portant sur 1 506 patients adultes vus en consultation d'épileptologie entre 1998 et 2004 (35)) ou à une insuffisance dans le recueil des données, par exemple l'absence d'interrogatoire d'un témoin de l'épisode (35). L'EEG, s'il était mal interprété, pouvait aussi être une source de confusion d'après une étude en population (n = 184 (âge non précisé), un seul centre, un seul praticien, patients sous traitement antiépileptique, référés pour diverses raisons : demande de conseil ou de suivi, doute diagnostique, épilepsie réfractaire) (36). Dans ces études, les erreurs diagnostiques semblaient plus fréquentes lorsque les patients étaient adressés par un médecin généraliste ou un autre spécialiste que par un neurologue, d'après les études déjà citées (35, 36) et celle de Leach *et al.* (37), qui est une étude de suivi et réévaluation d'une population (n = 275) d'adultes et d'enfants avec épilepsie traités dans la région de Wrexham (Royaume-Uni).

Les erreurs diagnostiques sont sources de traitements inappropriés conduisant à des effets secondaires, des coûts directs et indirects inutiles, et enfin des préjudices parfois importants dans la vie des patients sur le plan socio-professionnel (perte du permis de conduire et parfois de l'emploi) (51).

### ► **Recommandations**

**R1. Le diagnostic d'épilepsie est posé par un neurologue, un neuropédiatre ou un médecin formé à l'épileptologie (AE).**

**R2. Pour un patient ayant un premier malaise, vu en soins primaires par le médecin généraliste, le pédiatre ou l'urgentiste, ayant abouti à une suspicion d'épilepsie, le diagnostic d'épilepsie sera établi dans un deuxième temps par un neurologue, un neuropédiatre ou un médecin formé à l'épileptologie (AE).**

**R3. Il est recommandé qu'un patient suspect de débiter une épilepsie soit vu en consultation spécialisée par un neurologue, un neuropédiatre ou un médecin formé à l'épileptologie (AE) :**

- Dans un délai de 48 heures, en cas de suspicion de syndrome de West ;
- Dans un délai de 15 jours.

**Des consignes de sécurité doivent être délivrées dans l'attente de cette consultation (par exemple : bain, conduite automobile) (AE).**

**R4. En cas d'impossibilité de réaliser la consultation spécialisée dans les délais précédemment indiqués (R3), un avis spécialisé entre médecins est possible pour l'instauration du traitement, de sorte de ne pas différer une éventuelle décision de traitement pharmacologique (AE).**

## **1.2 Éléments cliniques à rechercher et diagnostics différentiels**

### **1.2.1 Éléments cliniques**

L'épilepsie est une maladie chronique se manifestant par des crises dont le caractère est très polymorphe, en fonction du type de syndrome et de l'étiologie sous-jacente. De ce fait, il est difficile de fournir une liste exhaustive des éléments cliniques à rechercher. Les recommandations établies par le Royaume-Uni en 2012 (44) précisent que la recherche des éléments cliniques, permettant de diagnostiquer et de distinguer chaque type de crise d'autres manifestations paroxystiques, n'a pas fait l'objet d'un travail de revue systématique en raison de limitations techniques (temps et ressources impartis). En 2001, une revue systématique de la littérature (52), reprenant 120 études et comptabilisant plus de 20 000 patients, a tenté d'évaluer les critères diagnostiques et la prise en charge de l'épilepsie. Les conclusions relèvent l'importance des données cliniques et d'interrogatoire pour établir le diagnostic, mais également l'absence de *gold standard* et la variabilité des critères utilisés d'une étude à une autre. Actuellement, toutes les sociétés savantes et les recommandations récentes (39, 44, 49, 50, 53, 54) reconnaissent que les diagnostics d'épilepsie et de crise d'épilepsie

sont basés sur les éléments cliniques, sans qu'aucun d'entre eux ne soit pathognomonique. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques (39) prenant en compte :

- Les antécédents du patient ;
- Les circonstances de survenue ;
- Les signes cliniques ressentis et/ou observés par le patient et l'entourage pendant la crise, ainsi que leur enchaînement et leur durée.

Certains signes sont cependant considérés comme évocateurs mais non pathognomoniques (39) : la constatation en post-critique d'une morsure latérale de la langue, une confusion post-critique prolongée, une prise de posture inhabituelle hypertonique pendant la crise, la sensation de déjà-vu déjà-vécu précédant le malaise.

**Chez l'enfant**, les recommandations éditées par la *New Zealand League Against Epilepsy* proposent une série de questions à poser (50) :

- Que faisait l'enfant (et le témoin) lorsque l'événement est survenu ?
- Quel était le contexte (circonstances) ?
- Y a-t-il eu une aura ?
- Y a-t-il eu une perte de contact ?
- Y a-t-il eu des mouvements durant l'épisode ?
- Y a-t-il eu des signes focaux ?
- Y a-t-il eu des symptômes après l'événement (rechercher une paralysie de Todd) ?
- Quelle était la durée de l'épisode ?

Le patient et la famille doivent également être interrogés sur d'éventuels événements antérieurs, qui n'auraient pas été reconnus comme des symptômes de crises jusqu'à présent : phénomène d'absence, aura isolée, secousses myocloniques, crises nocturnes ne se manifestant que par une incontinence secondaire, la présence de sang ou de salive sur l'oreiller, une somnolence inhabituelle ou un comportement anormal le matin au réveil.

La *New Zealand League Against Epilepsy* préconise également un examen clinique détaillé comprenant au minimum : mesure de la température, pression artérielle, examen neurologique et cardiaque, évaluation cognitive et développementale, recherche d'une régression psychomotrice, recherche de signes neuro-cutanés si possible par lampe de Wood (50).

Toujours chez l'enfant, l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics* propose un tableau résumant les principales caractéristiques cliniques et paracliniques permettant d'évoquer le diagnostic des syndromes épileptiques les plus fréquemment rencontrés (49) (Tableau 10).

Les principaux signes cliniques à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen physique sont :

- L'existence d'une régression psychomotrice ;
- L'évaluation précise du développement psychomoteur de l'enfant ;
- L'évolution du périmètre crânien.

Enfin, l'usage d'enregistrements vidéo effectués par des tiers au domicile, et permettant d'analyser la sémiologie clinique, est fortement recommandé par la *New Zealand League Against Epilepsy* en 2017 (50), le *National Institute for Health and Clinical Excellence* en 2012 (44) et l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics* en 2015, sous forme d'avis d'experts (49), bien que le niveau de preuves soit très faible, basé essentiellement sur des *case-report* (44).

### 1.2.2 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont nombreux puisque la sémiologie des crises d'épilepsie est elle-même très riche.

**Chez l'enfant**, les diagnostics différentiels sont très nombreux et différent suivant les situations cliniques. Basé sur l'avis d'experts, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)

propose un arbre décisionnel, fonction des circonstances de survenue, des modifications de coloration cutanée et des manifestations motrices pendant l'épisode (44) (Tableau 11). Ces diagnostics différentiels sont également classés en fonction de l'âge d'apparition le plus fréquent.

**Chez l'adulte** cependant, plusieurs études et revues de la littérature ont pu établir qu'en cas de crise de type convulsif, les diagnostics différentiels les plus fréquents étaient la syncope vaso-vagale, les crises non épileptiques psychogènes (CNEP) (35, 51, 53), et dans une moindre mesure, les accidents vasculaires cérébraux chez les sujets âgés (39). De ce fait, la Société française de neurologie, dans ces recommandations de 2014, propose un tableau comparatif résumant les principales caractéristiques cliniques permettant de différencier crise comitiale, syncopes et CNEP (39). Ce tableau est repris ci-dessous (Tableau 2).

**Tableau 2. Éléments du diagnostic positif et différentiel d'une crise d'épilepsie d'après la RBP de la Société française de neurologie, sur la prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte, 2014 (39)**

	En faveur d'une origine épileptique	En faveur d'une origine non épileptique	
		Syncope	CNEP
Antécédents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATCD familiaux d'épilepsie</li> <li>• ATCD de crise fébrile</li> <li>• ATCD neurologique : AVC, infection du SNC, intervention neurochirurgicale</li> <li>• ATCD de TC grave : contusion avec HSD, fracture, PC ou amnésie &gt; 24 h, âge &gt; 65 ans</li> <li>• Présence d'une pathologie neurologique dégénérative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments : antihypertenseurs, antiarythmiques, diurétiques, médicaments allongeant le QT</li> <li>• ATCD familiaux de mort subite</li> <li>• ATCD familiaux d'hypotension orthostatique</li> <li>• ATCD familiaux de cardiopathie dysrythmique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATCD psychiatriques*</li> </ul>
Circonstance de survenue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lien avec le sommeil : sommeil, réveil, contexte de dette de sommeil</li> <li>• Consommation de toxiques</li> <li>• Sevrage alcoolique ou benzodiazépine</li> <li>• Situations en lien avec des stimulations lumineuses répétitives</li> <li>• Détente devant la télévision</li> <li>• Jeux sur écrans</li> <li>• Consommation récente de médicaments abaissant le seuil épileptogène (antalgiques, antidépresseurs, antibiotiques...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circonstances de stimulations vagues : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ pendant ou après miction, défécation, vomissements, quinte de toux</li> <li>▸ lors de douleurs violentes</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> </li> <li>• Pendant une activité sportive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contexte de conflit, de stress*</li> </ul>

	En faveur d'une origine épileptique	En faveur d'une origine non épileptique	
		Syncope	CNEP
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Morsure de langue latérale constatée</li> <li>Confusion post épisode prolongée</li> <li>Posture inhabituelle avec hypertonie</li> <li>Déjà vu, déjà vécu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sueurs avant l'examen</li> <li>Sensation vertigineuse</li> <li>Hypotonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mouvement de dénégation</li> <li>Mouvement de balancement du bassin</li> <li>Pleurs</li> <li>Bégaiements</li> <li>Yeux clos pendant toute la durée de la crise</li> <li>Résistance à l'ouverture des yeux</li> <li>Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant</li> <li>Conscience préservée au cours d'une activité motrice bilatérale</li> </ul>
<p>ATCD : antécédent ; AVC : accident vasculaire cérébral ; CNEP : crise non épileptique psychogène ; HSD : hématome sous dural ; PC : perte de connaissance ; SNC : système nerveux central</p> <p>* : ces deux éléments orientent modérément vers une CNEP, l'épilepsie elle-même pouvant être source de stress ou associée à des troubles psychiatriques (actualisation 2020)</p>			

Le NICE propose, quant à lui, un tableau récapitulatif des différents diagnostics possibles chez l'adulte, en fonction de deux situations cliniques (44) (Tableau 12) :

1/ manifestations motrices prédominantes ;

2/ troubles du contact ou de la pensée, sensations subjectives prédominantes.

L'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics* propose également un tableau résumant les différents diagnostics différentiels possibles en fonction du type de manifestations et de l'âge de survenue (49) (Tableau 13).

### 1.2.3 Recommandations

**R5. Aucun signe clinique n'est pathognomonique de crise d'épilepsie, même si certains sont hautement évocateurs (par exemple : spasmes en salves chez le nourrisson). Le diagnostic clinique repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques (antécédents, circonstances, description de l'épisode ou vidéo réalisée par un témoin) (AE).**

**R6. En cas de crise de type convulsif, les diagnostics différentiels à évoquer de manière systématique en vue d'orienter au mieux le patient vers une consultation clinique adaptée sont (Erreur ! Source du renvoi introuvable.) (AE) :**

- Une syncope cardiaque ;
- Une crise non épileptique psychogène (CNEP).

## 1.3 Comorbidités

Les SUDEP sont abordées dans la partie 3. Information du patient et/ou de son entourage (§ 2.2.3).

Les comorbidités psychiatriques et non psychiatriques sont abordées dans la partie 4. Particularités de prises en charge.

## 1.4 Examens complémentaires à réaliser (place de l'EEG ; place de l'imagerie ; place des autres examens (ECG, examen psychologique))

Les examens complémentaires détaillés ici sont ceux proposés, selon le contexte, dès la 1<sup>re</sup> crise ou en cas de suspicion d'épilepsie débutante, sans lien avec une cause symptomatique aiguë, ces dernières relevant d'une prise en charge spécifique.

### 1.4.1 Les examens biologiques

#### ► Bilan biologique à visée diagnostique (arguments pour une crise d'épilepsie)

Chez l'adulte :

- il n'existe aucun dosage permettant d'étayer l'hypothèse d'une crise d'épilepsie, à l'exception des CPK (créatine phosphokinase), si la crise est de type convulsive tonico-clonique généralisée, et à condition que le prélèvement soit fait au moins 4 heures après l'événement (39) (recommandations de niveau 2). Dans leur argumentaire, les RBP de 2014 rapportent cinq études prospectives où les CPK étaient significativement augmentées dans les suites d'une crise généralisée *versus* autres causes de perte de connaissance, avec une spécificité et une sensibilité atteignant respectivement 94 % et 80 %, si le dosage est effectué au moins 3 heures après l'épisode (55-59) ;
- récemment, quatre études, dont une prospective, ont suggéré que le dosage des lactates permettait également de différencier les crises convulsives généralisées des syncopes et des CNEP (60-62), avec une efficacité qui serait même supérieure au CPK (63). Le prélèvement était toujours réalisé dans les 2 heures suivant l'événement. Ces données n'ont pas fait l'objet de recommandations à ce jour ;
- la prolactine semble augmenter de façon significative après une crise convulsive focale ou généralisée par rapport à une crise non épileptique, mais en revanche des augmentations ont également été rapportées après des syncopes induites par tilt-test (39). De plus, la demi-vie très courte de la molécule (20 minutes) nécessite un prélèvement dans les 20 minutes suivant l'événement d'après l'*American Academy of Neurology* en 2005 (64), ce qui limite considérablement son usage en pratique courante. Dans ses recommandations, le NICE considère que les études sur l'intérêt diagnostique de la prolactine sont contradictoires (44) (niveau de preuve 3). Enfin, une étude rétrospective, publiée en 2016, remet en cause la valeur diagnostique de la prolactine pour différencier CNEP et crises d'épilepsie focale complexe ou généralisée, même prélevée dans des conditions adéquates. En effet, sur une population de 164 patients avec CNEP et 54 patients avec épilepsie, dont le diagnostic était confirmé par *monitoring* vidéo-EEG, le taux de faux-positifs était de 28,8 % et le taux de faux négatifs de 15,6 % (65) ;
- l'ammoniémie a également été rapportée comme augmentée après une crise tonico-clonique généralisée. Dans une étude récente (66), une hyperammoniémie post-ictale a été retrouvée significativement augmentée chez 13 patients ayant fait une crise généralisée, tandis que la valeur restait statistiquement non modifiée par rapport à la valeur de base en cas de crises focales (huit patients) ou de CNEP, malgré le caractère moteur pseudo-convulsif de ces dernières (neuf patients). Une valeur *cut-off* de 80 µmol/L permettait de classer correctement les patients avec une sensibilité de 54 % et une spécificité de 100 %. Néanmoins, le prélèvement doit être effectué rapidement (60 minutes), et mis immédiatement dans de la glace, ce qui là encore limite son utilisation pratique. Aucune étude à ce jour n'a testé sa capacité à différencier crise généralisée et syncope (39) ;
- en conclusion, les RBP françaises de 2014 ne recommandent aucun dosage systématique pour aider à poser le diagnostic d'épilepsie (39).

### ► Bilan biologique à visée étiologique

En revanche, il est recommandé (grade C) de réaliser, de façon systématique, un bilan minimal comprenant une glycémie capillaire et un ionogramme sanguin afin de ne pas méconnaître une éventuelle cause symptomatique, et bien que la rentabilité de ces examens soit faible (1,8 % à 8 % d'anomalies retrouvées selon les études). Ces recommandations sont en accord avec les conférences de médecine d'urgence françaises de 1991, réactualisées en 2006 (67), ainsi qu'avec la conférence de consensus des urgentistes nord-américains de 2004 (68). Selon le NICE, ces dosages sont également « à considérer afin d'identifier une possible étiologie ou une comorbidité significative » (44). Il n'y a pas d'intérêt à faire une recherche de toxiques (grade C), car là encore la rentabilité est faible : les prélèvements revenus positifs concernent, dans la grande majorité des cas, des patients dont l'histoire clinique et l'interrogatoire ont suffi pour diagnostiquer une intoxication médicamenteuse ou l'usage de drogues (69). Il faut, par contre, rechercher systématiquement à l'interrogatoire la prescription de certains médicaments ou la notion de sevrage. Concernant l'alcoolémie, son dosage peut se révéler utile dans deux circonstances : suspicion de crise secondaire à une alcoolisation aiguë chez un patient non alcoolique chronique et suspicion de crise de sevrage chez un patient alcoolique chronique, lorsque l'examen clinique ou l'interrogatoire ne retrouvent pas de signe de sevrage.

**Chez l'enfant**, la *New Zealand League Against Epilepsy* (2017) recommande un dosage non pas de manière systématique, mais plutôt en fonction du contexte et des données cliniques (50). En cas de crise fébrile simple chez l'enfant de 6 à 60 mois, l'*American Academy of Pediatrics* (2011) ne recommande aucun dosage à visée systématique (48). Les recommandations sont les mêmes dans les suites d'une première crise non fébrile chez l'enfant âgé de 1 mois à 21 ans (47) (recommandation de niveau « optionnel »). En effet, deux études prospectives et deux études rétrospectives ont retrouvé une faible prévalence des anomalies biologiques dans le contexte de crise d'épilepsie, et lorsque ces dernières étaient présentes, elles pouvaient, dans la grande majorité des cas, être suspectées à partir de l'histoire clinique, ce qui rend leur dosage en routine superflu (70-73). Cependant, une étude rétrospective sur 59 enfants de moins de 2 ans retrouvait une proportion élevée d'hyponatrémie chez les nourrissons de moins de 6 mois (70 % des enfants prélevés), suggérant que dans cette population, le dosage de la natrémie doit être effectué de manière systématique (74). Le faible nombre de sujets de l'étude ne permettait pas de proposer une recommandation spécifique. Deux études plus récentes n'apportent pas d'éléments supplémentaires (75, 76).

L'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics* a édité des recommandations sur la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant en 2015 (49). Là encore, il n'est fait mention d'aucun dosage sanguin à effectuer en routine. En revanche, les auteurs proposent une démarche spécifique pour la réalisation d'investigations à la recherche d'une pathologie métabolique (recommandations fondées principalement sur des cas et des avis d'experts). Cette démarche est résumée dans trois tableaux : les deux premiers répertorient les signes cliniques et/ou les syndromes épileptiques pouvant faire suggérer une pathologie métabolique sous-jacente, tandis qu'un troisième tableau reprend les examens à réaliser en première puis seconde intention (49) (Tableau 14 ; Tableau 15 ; Tableau 16).

### ► Bilan biologique à visée préthérapeutique

Voir partie 2.2.4

### ► Ponction lombaire (PL)

La pratique d'une ponction lombaire systématique n'est pas recommandée, sauf chez l'enfant de moins de 6 mois après une crise fébrile (50). Au-delà de cet âge, dans un contexte fébrile, une ponction lombaire sera indiquée s'il existe des signes méningés ou une histoire clinique pouvant faire craindre une infection du système nerveux central (48). Elle peut être également envisagée chez l'enfant immunodéprimé ou non protégé contre l'*Haemophilus influenzae* B et le pneumocoque (enfant non vacciné), ou si l'enfant fébrile est déjà sous antibiothérapie (48). En l'absence de fièvre,



il n'y a aucune donnée suggérant un intérêt à réaliser une PL dans la prise en charge initiale d'une épilepsie, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant (19, 47, 77).

### Recommandations

**R7. Aucun examen biologique n'est recommandé pour le diagnostic positif de crise d'épilepsie. (AE).**

**Pour le diagnostic différentiel entre crise convulsive et syncope convulsivante chez l'adulte, il n'y a pas d'accord d'experts en faveur :**

- Du dosage des lactates dans un délai de 2 h après l'évènement ;
- Et d'un dosage des CPK plus de 4h après l'évènement.

**R8. Dans le cas d'une première crise évocatrice d'épilepsie, il est recommandé de prescrire systématiquement à titre étiologique une glycémie (capillaire), un ionogramme sanguin (grade C) et une calcémie (AE) à tous les patients. (AE)**

#### 1.4.2 Place de l'EEG standard (avec vidéo) dans la démarche diagnostique

L'électroencéphalogramme (EEG) standard (avec vidéo) a fait l'objet de nombreuses études, la grande majorité ayant conclu à son intérêt, voire à son caractère indispensable dans la prise en charge d'une épilepsie débutante, chez l'enfant comme chez l'adulte. De ce fait, toutes les recommandations éditées à ce jour le considèrent comme devant être réalisé de manière systématique :

- après la survenue d'un malaise hautement évocateur de crise d'épilepsie (39). Ces recommandations ne précisent pas si elles s'appliquent également à une première crise survenant dans un contexte aigu ou provoqué ;
- uniquement pour étayer le diagnostic d'épilepsie, chez l'enfant comme chez l'adulte. Chez l'enfant, il est recommandé après le deuxième épisode, ou dès le premier si le spécialiste le juge nécessaire (44) ;
- après toute première crise non fébrile de l'enfant (47) ou une première crise non provoquée chez l'adulte (77) (grade B).

À l'inverse, l'EEG standard (avec vidéo) n'est pas recommandé en cas de malaise évocateur de syncope ou pour exclure l'hypothèse d'une origine épileptique devant des manifestations paroxystiques évoquant un autre diagnostic (39). Il est largement reconnu que la normalité de l'examen ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'épilepsie, tout comme sa positivité, à elle seule, ne suffit pas pour l'affirmer (44, 47, 50, 53).

Chez l'enfant, il est jugé inutile en cas de crise fébrile simple (48, 50), ainsi qu'en cas de crise symptomatique aiguë (50).

L'EEG standard (avec vidéo) a un impact sur la prise en charge des patients à plusieurs niveaux :

1/ en cas de doute persistant, la présence d'anomalies vient renforcer le diagnostic. En effet, si la sensibilité de l'examen est parfois décevante, sa spécificité assez élevée lui confère une grande valeur diagnostique, à la condition toutefois, que l'interprétation soit effectuée par des experts conscients des pièges possibles : la spécificité, supérieure à 97 % en population « saine », chute significativement lorsque l'examen est réalisé chez des patients sans épilepsie, mais présentant des troubles neurologiques ou psychiatriques divers. Le taux de faux-positifs peut alors atteindre 17 % (78). Chez des patients ayant présenté une syncope, ce taux est de l'ordre de 1,5 % (79, 80). De plus, il existe un certain nombre de *patterns* électroencéphalographiques inhabituels, mais physiologiques, voire des artefacts qui, s'ils ne sont pas reconnus comme tels, peuvent faire porter à tort le diagnostic d'épilepsie (39).

La sensibilité de l'EEG « standard » varie selon les études de 12 % à 55 % (81). Le NICE donne quelques recommandations (grade 3) pour augmenter le rendement de l'examen (44). Certaines études ont en effet mis en évidence un effet positif de la privation de sommeil, de la réalisation rapide de l'EEG juste après l'épisode (délai inférieur à 24 heures), de la répétition de l'examen, et enfin, de l'obtention de sommeil. L'usage de la mélatonine n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique. La stimulation lumineuse intermittente (SLI) et l'hyperpnée doivent faire partie de l'EEG standard, mais les patients et les parents doivent être informés du risque de survenue d'une crise durant la procédure ;

2/ il peut permettre de préciser le type de crise et donner des informations sur le diagnostic syndromique. De ce fait, il permettra de déterminer, en partie, les investigations ultérieures et d'orienter le traitement (50). Il n'y a pas d'étude réellement dédiée à l'apport de l'EEG pour le diagnostic syndromique. Néanmoins, comme le rappelle l'*International League Against Epilepsy* dans ses recommandations de 2015 (82), l'aspect de l'EEG est inclus dans les critères diagnostiques de très nombreux syndromes épileptiques, et est donc inhérent à cette classification. Si l'EEG retrouve des signes évocateurs d'épilepsie idiopathique, et que ces données sont cohérentes avec la clinique, la réalisation d'une IRM n'est pas nécessaire (44, 83) ;

3/ l'EEG apporte des arguments pour la mise en place ou non d'un traitement dès une première crise, car la présence d'anomalies épileptiques a été associée dans de nombreuses études de classe I ou II, chez l'enfant comme chez l'adulte, à un risque de récurrence (47, 77). Ce risque est environ deux fois plus élevé qu'en cas d'EEG normal (77).

Les conditions de réalisation ont également fait l'objet de recommandations.

Selon le NICE (44), les électrodes doivent être positionnées suivant le système international 10-20, avec un minimum de 21 électrodes pour l'adulte et neuf pour l'enfant. Le nombre doit être adapté au périmètre crânien de l'enfant et augmente donc avec l'âge (82). Les montages utilisés doivent être bipolaires, et comprendre au moins un montage transverse et un montage longitudinal. Les artefacts de mouvements oculaires doivent être enregistrés et identifiés. Les méthodes d'activation (hyperpnée et SLI) sont conseillées. La durée de l'enregistrement est de 20 minutes minimum chez l'adulte (81), et de 40 à 60 minutes chez l'enfant, de sorte d'enregistrer plusieurs états de vigilance (82), ou comprenant un enregistrement de sommeil lent léger et profond au moins jusqu'à 5 ans (84). L'usage de voies électromyographiques (EMG) permettant d'analyser la sémiologie motrice est recommandé chez l'enfant (82).

Concernant le délai de réalisation, certaines études ont montré qu'un EEG réalisé précocement était plus sensible qu'un EEG fait à distance de l'épisode (85, 86). Bien que ces données soient jugées insuffisantes pour conclure selon le NICE (2012) (44), les RBP françaises recommandent, autant que faire se peut, de réaliser cet examen le plus tôt possible (87), soit dans les 24 à 48 heures si les structures locales le permettent. Dans le cas contraire, il est souhaitable de faire l'EEG dans les 4 semaines (39, 44), voire plus tardivement (50). Chez l'enfant, en cas de récurrence, le délai doit être ramené à 2 semaines, voire être fait en urgence (dans les 48 heures), si l'on suspecte une encéphalopathie épileptique débutante, et plus particulièrement des spasmes infantiles (50, 88). L'EEG doit être fait chez un enfant privé de sommeil, et avant la mise sous traitement (50).

Concernant les spasmes infantiles, l'*International League Against Epilepsy*, en 2015, recommande au minimum un EEG comportant de la veille, du sommeil, puis un réveil (82). Il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer la durée optimale, mais un EEG plus prolongé (voire de 24 heures) augmente les chances d'enregistrer des spasmes.

En cas d'EEG standard normal, et si un doute persiste quant à la nature de l'épisode ou en termes de classification syndromique, l'intérêt de réaliser un EEG de plus longue durée (Holter, vidéo-EEG) a fait l'objet de recommandations, basées sur plusieurs études. Quatre études prospectives et quatre études rétrospectives, majoritairement chez l'enfant, ont fait l'objet d'une revue de la littérature (52), et sont reprises dans les recommandations du NICE de 2012 (44). Malgré un rendement souvent

élevé, les auteurs de la revue concluaient que les preuves étaient insuffisantes. Les recommandations du NICE de 2012 considèrent ce type d'examen comme potentiellement utile et pouvant être proposé en cas de difficultés diagnostiques persistantes (44) (niveau de preuve 3).

### **Avis du groupe de travail**

Il y a un consensus du groupe pour proposer un EEG standard, qui doit être réalisé au plus près de la crise (pour augmenter la sensibilité), si les structures locales le permettent, dans l'idéal dans les 24 à 48 heures après la crise, et autant que possible dans les 15 jours qui suivent la première crise, avant la consultation spécialisée. Cependant, l'urgence est à la consultation spécialisée.

### **Recommandations**

**R9. Après la survenue de tout malaise évocateur d'une première crise d'épilepsie, un EEG standard (avec vidéo) est indiqué pour étayer un éventuel diagnostic d'épilepsie et s'inscrit dans une évaluation électro-clinique. Cet EEG standard (avec vidéo) est également utile pour orienter vers un syndrome épileptique particulier et apporter des éléments pronostiques en ce qui concerne le risque de récurrence. (AE)**

**R10. L'EEG standard (avec vidéo) n'est indiqué ni en cas de première crise fébrile simple de l'enfant ni en cas de crise symptomatique aiguë dans un contexte aigu provoqué (consommation de toxiques, phase aiguë de l'AVC, etc.). En revanche, il doit être réalisé en cas de crise chez un patient ayant une consommation chronique d'alcool hors contexte de sevrage. (AE)**

**R11. L'EEG standard (avec vidéo) doit être réalisé le plus précocement possible après une première crise, idéalement dans les 24 premières heures. (AE)**

**R12. L'EEG standard (avec vidéo) doit être réalisé selon les recommandations françaises publiées par la Société française d'électrophysiologie et interprété par un médecin formé à la neurophysiologie de l'épilepsie. (AE)**

**R13. Si l'EEG standard est normal et s'il existe une forte suspicion clinique de crise d'épilepsie, un EEG de longue durée, un EEG de sommeil (éventuellement après privation de sommeil) ou la répétition d'un EEG de sommeil peut être réalisé après l'avis d'un spécialiste. (AE)**

**R14. Chez un enfant de moins de 5 ans, il est recommandé de réaliser un EEG standard (avec vidéo) avec enregistrement pendant le sommeil. (AE)**

### **1.4.3 Place de l'imagerie cérébrale**

La prise en charge, à l'étape diagnostique, d'une épilepsie d'apparition récente comprend trois niveaux, plus ou moins intriqués :

- diagnostic positif (confirmation que le ou les épisodes paroxystiques sont bien de nature épileptique) ;
- diagnostic étiologique (quelle est la cause de la maladie : lésion structurale, métabolique, mutation génétique, autre) ;
- diagnostic syndromique (existence d'un *pattern* électro-clinico-radiologique particulier).

L'imagerie cérébrale, en décelant une anomalie structurale cohérente avec la symptomatologie du patient, représente de nos jours un élément très important pour l'établissement du diagnostic étiologique et syndromique. Les articles étudiant l'apport de l'IRM, et ayant fait l'objet d'une étude détaillée dans les recommandations du NICE de 2012, sont assez nombreux (44). Sur le plan du diagnostic étiologique et syndromique, l'étude observationnelle de Jallon *et al.* de 2001, portant sur une très large population de 1 942 patients âgés de 1 mois à 95 ans, considère ainsi que la combinaison des données cliniques, électroencéphalographiques et radiologiques permet d'obtenir une classification du type de crise dans plus de 78 % des cas, et du diagnostic syndromique et

étiologique dans près de 100 % des cas (89). King *et al.*, en 1998, dans une étude portant sur 300 adultes ou enfants investigués dans le cadre d'une première crise, aboutissait à un diagnostic syndromique (épilepsie généralisée ou focale) dans 47 % des cas grâce à la clinique seule, 77 % avec l'ajout des informations électroencéphalographiques, et 81 % avec l'ensemble des données électro-clinico-radiologiques (85). Un patient était reclassifié comme ayant une épilepsie focale plutôt qu'une épilepsie généralisée, et 11 patients auparavant jugés non classables étaient catégorisés épileptiques en rapport avec une lésion focale. Dans l'étude de Lee *et al.* de 2002, l'ajout de l'IRM aux données électro-cliniques permettait une modification du diagnostic syndromique dans 12 % des cas (90). Ces modifications concernaient surtout des cas non classés. Ces modifications de classification syndromique ont une importance fondamentale dans la prise en charge ultérieure, et notamment dans le choix du traitement médicamenteux et dans l'orientation du bilan étiologique.

La majorité des articles cités retrouvent une supériorité de l'IRM sur le scanner pour détecter des anomalies structurelles, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (47). La fréquence de ces dernières est variable : de 0 % à 24 % en cas d'épilepsie généralisée (85, 90-92), elle est estimée entre 12 % et 27 % dans les études dédiées strictement à l'enfant (93-95), et entre 37 % à 70 % chez l'adulte<sup>2</sup> (96-98), avec une nette augmentation de la fréquence des anomalies chez les sujets âgés (96). Néanmoins, l'imputabilité de ces anomalies dans la maladie du sujet doit être interprétée avec prudence. Il peut s'agir d'anomalies non spécifiques, de lésions réputées non épileptogènes ou dont la topographie est sans cohérence avec les données électro-cliniques. Betting *et al.*, dans une étude IRM dédiée à une population âgée de 9 à 50 ans (âge moyen de 28 ans) ayant une épilepsie généralisée idiopathique, retrouvent des lésions IRM chez 24 % de ces patients, alors même que, par définition, ces derniers ont une épilepsie à déterminisme génétique, donc sans lien avec des anomalies structurelles du système nerveux (92).

Dans ses conclusions, le NICE base ses recommandations sur des niveaux de preuve faibles (44) (niveau de preuve III). Il recommande la réalisation d'une IRM systématique chez tout sujet ayant une épilepsie nouvellement diagnostiquée, sauf si le diagnostic d'épilepsie idiopathique est retenu. L'IRM est d'autant plus recommandée chez l'enfant avant 2 ans, le sujet adulte, en cas de suspicion d'épilepsie focale ou de résistance à la 1<sup>re</sup> ligne de traitement. L'IRM doit être la technique d'imagerie préférentielle, le scanner étant réservé aux situations d'urgence ou quand l'IRM ne peut être réalisée. Selon le NICE, si une IRM est indiquée, elle doit être réalisée rapidement, c'est-à-dire dans un délai d'1 mois (44). Les recommandations écossaises de 2015 (mise à jour 2018) sont équivalentes (53).

Quant aux recommandations françaises dédiées à la première crise chez l'adulte (39), elles sont là encore largement basées sur les recommandations du NICE de 2012 (44). Quelques précisions supplémentaires sont apportées sur :

- les indications d'imagerie en urgence. L'imagerie en urgence est justifiée en cas de déficit focal prolongé (> 1 h), début focal de la crise, confusion mentale ou céphalées persistantes, fièvre, traumatisme crânien, antécédents néoplasiques, traitement anticoagulant, immunosuppression, âge > 40 ans, suivi neurologique ultérieur incertain. Ces recommandations sont elles-mêmes basées sur un travail commun des sociétés nord-américaines d'urgentistes, neurologues, neurochirurgiens et neuro-radiologues effectué en 1996, sans plus de détails sur l'argumentaire les ayant conduits à ces choix (99) ;
- le protocole IRM optimal et minimum requis dans le cadre du bilan d'une épilepsie. Ces protocoles sont basés sur l'étude de Saini *et al.* de 2009 (100). L'acquisition sur une IRM 3T, lorsque cela est possible, doit être privilégiée car elle permet une meilleure détection des anomalies de migration neuronale (39). Les protocoles recommandés sont rapportés ci-dessous.

<sup>2</sup> Ces chiffres sont basés sur l'argumentaire des recommandations du NICE de 2012 (44). Dans le texte des recommandations françaises de la SFN (39), les références, et donc les chiffres, sont différents : 17 à 57 %. Variabilité mise sur le compte des techniques d'imagerie utilisées, des effectifs et des critères radiologiques considérés comme pathologiques. Les études citées sont le plus souvent dédiées à l'adulte, quelques-unes comprennent adultes et enfants.

Protocole optimal sur IRM 3T :

- 3D T1 avec reconstructions selon les trois plans de l'espace ;
- 3D FLAIR avec reconstructions selon les trois 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 trois 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).

Séquence coronale T2 perpendiculaire à l'hippocampe ?

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.

**Chez l'enfant**, les recommandations de l'*American Academy of Neurology* (47) sont un peu différentes : comme pour le NICE en 2012 (44), l'IRM est l'examen de choix, mais sa réalisation n'est pas systématique car « même si les études ont montré jusqu'à un tiers d'anomalies chez des enfants après une 1<sup>re</sup> crise, la plupart du temps ces résultats n'influencent pas le traitement ou la prise en charge ». La revue de la littérature dédiée à l'enfant retrouve un pourcentage d'examen anormal de 4 % à 33 % (moyenne de 17 %, sur un total de 2 423 patients regroupés à partir de neuf études), mais le pourcentage d'anomalies jugées significatives (modification de la prise en charge) est en moyenne de 1,9 % (0 à 11 % selon les études). En urgence, l'imagerie est donc réservée aux enfants présentant un déficit post-critique prolongé (> 1 h) ou un examen clinique qui reste anormal plusieurs heures après la fin de la crise. À distance de l'épisode aigu, elle est préconisée en cas de déficit moteur ou cognitif, d'anomalies à l'examen clinique, de crises à point de départ focal, devant un EEG non typique d'une épilepsie idiopathique et enfin, si l'âge de l'enfant est inférieur à 1 an (recommandations de niveau optionnel). Néanmoins, ces recommandations sont anciennes, et l'*International League Against Epilepsy*, dans son actualisation de 2015, considère qu'une imagerie (préférentiellement l'IRM) doit être réalisée chez tous les enfants de moins de 2 ans présentant une épilepsie (49). Toujours chez l'enfant, les recommandations de la *New Zealand League Against Epilepsy* (50) sont assez proches de celles éditées par le NICE en 2012 (44), tout en proposant des délais de réalisation de l'examen en fonction de la clinique :

- spasmes infantiles : dans les 72 heures ;
- encéphalopathie épileptique : dans les 2 semaines ;
- épilepsie focale ou généralisée non compatible avec une épilepsie généralisée d'origine génétique : dans les 2 mois (4 mois si une imagerie a déjà été réalisée antérieurement).

La *New Zealand League Against Epilepsy* propose également un protocole spécifique pour l'IRM de l'enfant (50) :

- volume 3D T1 avec coupes de 1 mm et reconstruction dans les trois plans ;
- axial T2 FLAIR, DWI (diffusion), SWI ou T2 étoile ;
- coupes coronales FLAIR de 2 mm sur l'ensemble du cerveau ;
- coupes sagittales T2 de 2 mm sur l'ensemble du cerveau.

Le protocole proposé par l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics* est un peu différent (49) :

- 3D T2 haute résolution ;
- 3D T1 ;
- flair axial et coronal ;
- séquence T2 haute résolution coronale oblique perpendiculaire au plan hippocampique.

L'*International League Against Epilepsy* a publié, en 2019, des recommandations pour la pratique de l'IRM (101). Basées sur les recommandations édictées précédemment par l'ILAE, les protocoles utilisés par les membres de la commission chargée de la rédaction, et des données publiées entre 2002 et 2018 (regroupant 67 articles), ces nouvelles recommandations ont été rédigées à l'intention de la population adulte mais « les principes généraux sont applicables à l'enfant ». Le protocole est conçu pour les IRM 3 Tesla, mais peut également être utilisé sur les machines 1.5 Tesla de nouvelle génération. Ce protocole comprend les séquences suivantes :

- T1 Écho de gradient 3D (voxels isotropiques 1 mm), destinée plus particulièrement à l'analyse anatomo-morphologique ;
- FLAIR Turbo spin Écho 3D (voxels isotropiques 1 mm), permettant la recherche d'anomalies de signal. Cette séquence n'est cependant pas adaptée aux enfants de moins de 2 ans, du fait d'une myélinisation incomplète avant cet âge ;
- T2 coronal perpendiculaire à l'axe de l'hippocampe (voxels 0,4x0,4x2 mm, coupes jointives), afin d'analyser plus finement les structures temporales internes ;
- En cas de suspicion de malformation vasculaire, d'un processus infectieux, d'une tumeur : une séquence T1 après injection de gadolinium, une séquence T2.

#### ► **Recommandations**

**R15. Le délai recommandé de réalisation de l'IRM après une première crise est de 1 mois si l'examen clinique est normal, sauf cas particuliers à l'appréciation du clinicien pour lesquels le délai doit être raccourci. (AE)**

**R16. L'IRM n'est pas indiquée chez l'enfant devant un tableau clinique et EEG typique d'une épilepsie présumée d'origine génétique (anciennement nommée idiopathique) répondant bien au traitement adapté pour le syndrome. (AE)**

#### **1.4.4 Place de l'électrocardiogramme**

**Chez l'enfant**, on ne retrouve que peu de recommandations et aucun argumentaire. Le NICE, en 2012, ne préconise d'ailleurs pas d'ECG systématique chez l'enfant et le sujet jeune, mais seulement en cas de doute, en proposant également un avis cardiologique (44). Les recommandations de la *New Zealand League Against Epilepsy* sont plus fermes, précisant qu'un ECG est nécessaire chez tous les enfants ayant présenté un épisode d'allure tonico-clonique généralisé non fébrile, afin justement de ne pas méconnaître un syndrome du QT long congénital (50).

**Chez l'adulte**, la réalisation d'un ECG à 12 dérivations dans le bilan initial d'une épilepsie ou d'une première crise chez l'adulte est largement reconnue comme nécessaire (39, 44, 53). Le NICE, en 2012 (44), précise que ce sujet n'a pas fait l'objet d'une étude détaillée, mais base ses recommandations sur une étude réalisée en 2000, et portant sur 74 sujets chez qui une épilepsie était suspectée ou dont le diagnostic était remis en cause du fait de la mauvaise réponse au

traitement (102). Grâce à des explorations comprenant notamment un tilt-test et un ECG de longue durée avec massage sino-carotidien, le diagnostic était réorienté vers une origine vaso-vagale, une pause sinusale ou plus rarement, une attaque de panique dans près de 42 % des cas. En cas d'origine vaso-vagale, une sémiologie comprenant d'abondants mouvements anormaux, pouvant durer jusqu'à 15 secondes, était observée dans plus de 63 % des cas (102). On notera cependant, que les auteurs précisent que l'ECG de routine était normal chez tous ces patients, à l'exception d'un seul (séquelles d'infarctus du myocarde). Néanmoins, outre ce problème bien connu des syncopes convulsivantes d'origine vaso-vagale pour lequel l'ECG semble peu contributif, les RBP de la SFN de 2014 rappellent qu'au contraire, celui-ci peut s'avérer déterminant pour dépister des syncopes mimant une crise d'épilepsie, mais en rapport avec un trouble du rythme cardiaque, et plus particulièrement un syndrome du QT long congénital (39). En effet, il existe de nombreux cas rapportés, mais également quelques études faisant état d'une sémiologie d'allure épileptique non rare dans ce type de syndrome, pouvant conduire à des erreurs et/ou à une errance diagnostique parfois très longue. Ainsi, une étude rétrospective, portant sur 31 cas de QT long congénital, retrouvait cinq patients (16 %) chez qui le diagnostic initial d'épilepsie avait conduit à un délai diagnostique de 12 ans, au lieu d'1 an en moyenne, dans les autres cas. La relecture des ECG initiaux retrouvait un allongement du QT dans tous les cas (103). Par ailleurs, il n'est pas impossible qu'il y ait un *continuum* et/ou une association non fortuite entre épilepsie et syndrome du QT long congénital, rendant la prise en charge de ces patients plus difficile (104-106).

### ► Recommandations

**R17. Il est recommandé de réaliser un ECG pour rechercher un QT long congénital ou un trouble du rythme cardiaque devant une première crise d'allure convulsive généralisée, chez l'enfant (hors crise convulsive hyperthermique simple) et chez l'adulte. (AE)**

#### 1.4.5 Place de l'examen psychologique et neuropsychologique (hors pharmacorésistance)

Il existe très peu de recommandations « officielles » concernant l'intérêt du bilan neuropsychologique dans le cadre des épilepsies en général, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. Seul le NICE, en 2012 (44), évoque le sujet, en précisant cependant, que ce dernier n'a pas été abordé de manière détaillée, mais a été basé sur deux revues d'experts datant respectivement de 2001 et 2002. En 2015 cependant, l'*International League Against Epilepsy* a publié un rapport sur les indications et l'intérêt du bilan neuropsychologique de routine chez ces patients (107). Il y a également eu de nombreuses publications de revues et opinions d'experts depuis (108-111).

Dans l'ensemble, il existe un consensus sur la nécessité de développer plus largement l'usage de cet outil chez tous les patients ayant une épilepsie et ce, dès le début de la prise en charge. Les motifs invoqués sont :

- le dépistage précoce des troubles cognitifs ou comportementaux. De tels déficits seraient en effet présents dès le début de la maladie chez près de la moitié des sujets, enfant ou adultes (107), et alors même qu'il n'y a pas de plainte cognitive de la part du patient (111). Une fois mises en évidence, ces difficultés peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique et adaptée, particulièrement importante chez l'enfant pour favoriser les apprentissages et limiter leurs conséquences à long terme. Des techniques de réhabilitation cognitive chez des patients ayant une épilepsie auraient déjà fait la preuve de leur efficacité en ce domaine (107) ;
- le dépistage de troubles psycho-comportementaux et de l'humeur, qui sont des comorbidités fréquemment retrouvées dans cette population, et qui sont sous-estimés et mal pris en charge actuellement. ;
- la réalisation d'un bilan initial permet un meilleur suivi évolutif de la maladie et de faire la part entre les effets cognitifs liés à l'épilepsie elle-même, le traitement médicamenteux, ou encore d'autres variables (émotionnelles, psycho-sociales, motivationnelles, etc.).

Outre ce bilan initial systématique, l'*International League Against Epilepsy* recommande la réalisation du bilan neuropsychologique lorsqu'il y a des déficits cognitifs focaux, des troubles neuro-développementaux, une évolutivité de l'atteinte cognitive ou enfin, pour *monitorer* les effets secondaires médicamenteux éventuels (107). Ce bilan doit être envisagé très rapidement chez les sujets âgés, chez qui les troubles cognitifs seraient encore plus fréquents. Il faut cependant préserver un intervalle de 6 à 9 mois avant de réitérer le bilan, et éviter sa réalisation dans les suites immédiates d'une crise.

Le bilan neuropsychologique est un examen clé dans la prise en charge des épilepsies pharmaco-résistantes, et sa place dans le bilan préchirurgical est reconnue de longue date (Conférence de consensus « Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes » 2004) (112). Il est indispensable, car il peut apporter des éléments permettant de localiser ou latéraliser les réseaux neuronaux impliqués en fonction des secteurs cognitifs déficitaires, et aussi d'obtenir une évaluation globale de l'état thymique et des troubles psycho-pathologiques éventuellement associés pouvant contre-indiquer une chirurgie ou justifier d'une prise en charge spécifique.

### ► **Recommandations**

**L'examen neuropsychologique peut mettre en exergue des troubles invalidants associés à l'épilepsie qui font partie des handicaps invisibles. Des publications récentes ont étendu l'indication du bilan neuropsychologique au-delà de l'épilepsie pharmaco-résistante de manière large chez l'enfant et l'adulte. L'examen neuropsychologique va alors permettre la mise en place d'interventions adaptées et l'ouverture de droits par les maisons départementales pour les personnes handicapées (MDPH).**

**R18. Une évaluation clinique à la recherche des troubles cognitifs et psychologiques doit être faite à chaque consultation médicale, et ce, dès le début de la maladie. (AE)**

**R19. Des échelles peuvent être utilisées en complément de l'examen clinique (AE) :**

- **Pour la détection des troubles cognitifs (par exemple : MMSE, BREF, MOCA, batterie de test *EpiTrack*) ;**
- **Pour la détection des troubles anxieux ou dépressifs (par exemple : l'Échelle composite de dépression (BDI, NDDI-E) ou pour enfants (MDI-C), l'échelle de dépistage du trouble anxieux généralisé (GAD-7) l'échelle *Hospital Anxiety and Depression scale* (HAD)).**

**R20. Un bilan neuropsychologique est indiqué en cas de plainte du patient ou de son entourage, de diminution des résultats scolaires ou des performances au travail, si l'examen clinique met en évidence des troubles du développement intellectuel, des troubles cognitifs et/ou des troubles anxieux ou dépressifs (AE). Il peut être prescrit par le médecin traitant, en coordination avec le neurologue, le neuropédiatre ou le gériatre.**

## **1.5 Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques**

La classification des épilepsies de l'*International League Against Epilepsy* publiée en 2017 (Annexe 4) (46) suit un schéma à trois niveaux : le premier correspond au type de crise, le deuxième au type d'épilepsie et le troisième au syndrome épileptique.

Cette nouvelle classification attire l'attention du clinicien sur la nécessité de rechercher une étiologie (structurale, génétique, infectieuse, métabolique, auto-immune, inconnue) à tous les niveaux.

L'importance du dépistage des comorbidités cognitives et psychologiques est soulignée, du fait de leur fort retentissement sur la qualité de vie des patients, indépendamment du contrôle des crises.



► **Recommandation**

**R21. Il est recommandé de se référer à la classification<sup>3</sup> de l'*International League Against Epilepsy* (2017) (AE).**

<sup>3</sup> La traduction en français de la classification des épilepsies de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE), document établissant la position de la Commission ILAE pour la classification et la terminologie, est accessible sur le site de l'ILAE <https://www.ilae.org/translated-content/french>

## 2. Annonce du diagnostic et informations à donner au patient et/ou son entourage

### 2.1 Annonce du diagnostic

La HAS a émis des recommandations concernant l'annonce d'une maladie chronique, et ce, quelle que soit la pathologie chronique, définie comme « une pathologie rarement guérissable nécessitant des soins prolongés, le plus souvent à vie » (113). Les pathologies chroniques engendrent de multiples limitations de participations. Les épilepsies rentrent donc dans ce cadre de pathologie chronique.

L'annonce est donc considérée comme un temps essentiel : plus le patient s'approprie sa maladie, meilleure est sa capacité à faire des choix en conscience des conséquences de celle-ci.

La HAS recommande de préparer l'annonce en amont de la consultation, en ayant d'ores et déjà envisagé le ou les projets de soins possibles, au regard notamment de tous les enjeux professionnels, personnels et concernant la vie quotidienne (113).

L'annonce doit être effectuée dans un lieu approprié, permettant un entretien singulier, et/ou avec les parents ou la personne de confiance si le patient le souhaite.

Le médecin spécialiste qui annonce la pathologie chronique en lien avec le médecin traitant doit se rendre disponible, et être dans une attitude d'écoute attentive du malade et de ses réactions. La durée de l'annonce optimale est d'1 heure (Accord du groupe de travail).

Différents points peuvent être abordés, de manière personnalisée, en fonction du patient et de sa pathologie, lors de la consultation d'annonce :

- rappeler les informations déjà connues par le patient et proposer d'autres sources d'information :
  - ▶ la définition de l'épilepsie,
  - ▶ le risque de récurrence de crise d'épilepsie et les risques associés à la survenue d'une crise, les précautions à prendre et la conduite à tenir en cas de crise,
  - ▶ le risque de SUDEP,
  - ▶ les comorbidités,
  - ▶ la discussion de mise en place d'un traitement, des bénéfices attendus et des risques potentiels, et sa surveillance. Cette discussion peut déboucher sur une décision médicale partagée, favorisant ainsi la participation active du patient aux décisions le concernant,
  - ▶ les situations particulières : grossesse, allaitement, sport, scolarisation, adolescence, vieillissement ;
- prendre en considération les souhaits et les projets du patient ;
- discuter de l'impact de la pathologie sur la vie personnelle, professionnelle et sociale ;
- évoquer les aides possibles (ALD<sup>4</sup> ; maisons départementales des personnes handicapées - MDPH ; associations de malades) et proposer des aides sociales ;
- répondre à l'appréhension ou aux questions possibles sur l'annonce de la pathologie auprès de l'entourage du patient.

Le patient et éventuellement ses parents/aidants doivent pouvoir être revus rapidement après l'annonce par le médecin qui a fait le diagnostic, ou un membre de l'équipe soignante (Annexe 5) et le médecin traitant.

<sup>4</sup> L'épilepsie grave fait partie de la liste des 30 affections longue durée (ALD), ouvrant droit à une prise en charge à 100 %. De même, lorsque l'épilepsie est associée à une autre affection pouvant entraîner un état pathologique invalidant nécessitant des soins continus sur une période prévisible de plus de 6 mois.

La consultation d'annonce doit également être le départ d'un parcours de soins correctement défini et expliqué au patient et/ou à ses proches.

### ► **Recommandations**

**R22. Tous les patients, y compris les mineurs, doivent recevoir une information sur leur maladie au moment du diagnostic, adaptée à leur âge et à leur niveau de compréhension. (AE)**

**R23. Le nombre d'informations à délivrer au moment du diagnostic est important et ne peut pas être réalisé lors d'une seule et même consultation. (AE)**

**R24. L'annonce du diagnostic doit être suivie d'un accompagnement, de préférence multidisciplinaire, adapté à la situation du patient (sanitaire, médico-social, scolaire, professionnel, psychologique, paramédical, ETP, etc.). (AE)**

**R25. Un document écrit ou un compte rendu de consultation, reprenant les différents points abordés, sera remis au patient. (AE)**

## **2.2 Informations à donner au patient et/ou à son entourage**

L'épilepsie est une maladie qui affecte de nombreux aspects de la vie de l'individu. Elle implique des contraintes dont les conséquences sont parfois lourdes (interdiction de certaines professions et/ou activités, perte du permis de conduire), et peuvent générer des sentiments de stigmatisation, perte de contrôle sur sa vie, mésestime de soi. Le taux de chômage est deux fois plus élevé chez les patients souffrant d'épilepsie qu'en population générale (13), la qualité de vie est jugée significativement plus basse (14), tandis que la dépression touche 23 % d'entre eux (24).

L'amélioration de la qualité de vie passe par une meilleure acceptation de la maladie, mais aussi une meilleure adaptation du milieu, lorsque cela est possible, aux contraintes imposées. Pour cela, il est nécessaire que les patients puissent disposer des informations leur permettant d'effectuer leurs choix de vie en toute connaissance de cause, qu'ils puissent diffuser ces informations à leur entourage pour permettre une meilleure adaptabilité au milieu, et enfin, qu'ils puissent ainsi retrouver un sentiment de maîtrise et de contrôle sur leurs événements de vie.

Une meilleure connaissance de la maladie sous-entend également une meilleure appréciation de ses risques et de ses potentielles complications. Cela permet au patient d'appréhender de manière plus lucide leurs survenues, voire de les anticiper et de les gérer au mieux en fonction de ses conditions de vie et donc, d'améliorer là encore le sentiment de maîtrise et de reprise du contrôle sur la maladie.

### **2.2.1 Thèmes à aborder pour l'information du patient**

En 2001, Couldridge *et al.* (115) ont publié une revue systématique répertoriant 40 études dédiées à l'information et aux conseils à donner aux personnes souffrant d'épilepsie. Ils identifient ainsi dix thématiques pour lesquelles il existe un besoin d'information :

- connaissance générale sur l'épilepsie ;
- méthodes diagnostiques et options thérapeutiques ;
- les médicaments et leurs effets secondaires ;
- les crises et comment les contrôler ;
- le pronostic ;
- la prévention des traumatismes ;
- les conséquences psychologiques (plus particulièrement le stress) ;
- la sécurité sociale, les assurances, la conduite automobile ;
- l'emploi ;

- le mode de vie et les problématiques sociales.

Cette revue retient également trois thématiques nécessitant des conseils spécifiques :

- anxiété ;
- dépression ;
- soutien émotionnel et information.

Les recommandations du NICE de 2012 se sont basées sur cette revue pour établir les sujets qu'il était nécessaire d'aborder avec les patients (44). Parallèlement, les thématiques recommandées par le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), en 2015 (mise à jour 2018), sont issues d'un consensus d'experts (53). Elles ont été classées dans un tableau regroupant sept thématiques et 39 sous-chapitres (Tableau 3).

**Tableau 3. Sujets à aborder lors de l'information du patient selon les recommandations du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 2015 (mise à jour 2018) (53)**

Informations générales sur l'épilepsie	Conséquences psychologiques possibles
<p>Expliquer les éléments suivants au patient et à son entourage :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ce qu'est l'épilepsie*</u></li> <li>• La cause probable si elle est connue</li> <li>• Les examens complémentaires</li> <li>• <u>La classification des épilepsies*</u></li> <li>• Le syndrome, s'il est connu</li> <li>• <u>Le pronostic*</u></li> <li>• La génétique, si c'est adapté</li> <li>• <u>La mort subite inexpliquée*</u></li> <li>• La santé des os</li> </ul>	<p>Prévoir suffisamment de temps pour discuter les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>La stigmatisation perçue et la façon dont les patients voient leur épilepsie*</u></li> <li>• <u>Les problèmes de mémoire*</u></li> <li>• Les troubles de l'humeur/les troubles anxieux</li> <li>• <u>Le maintien du bien-être mental*</u></li> <li>• <u>L'estime de soi*</u></li> </ul>
Médicaments antiépileptiques	À l'intention des femmes
<p>Discuter les options thérapeutiques avec le patient et lui donner des informations orales et écrites sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Le choix du médicament*</u></li> <li>• <u>L'efficacité*</u></li> <li>• <u>Les effets indésirables*</u></li> <li>• <u>L'adhésion, incluant comment le médicament doit être pris et la posologie*</u></li> <li>• <u>Les interactions médicamenteuses*</u></li> <li>• La conduite à tenir en cas de prise de médicament oubliée ou retardée</li> <li>• L'importance de la régularité de l'approvisionnement</li> </ul>	<p>Les points suivants sont à discuter avec les femmes en leur donnant suffisamment de temps pour poser des questions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>La contraception*</u></li> <li>• <u>Planifier une grossesse*</u></li> <li>• <u>La grossesse et l'allaitement*</u></li> </ul>
Les facteurs déclenchants d'une crise	Le mode de vie
<p>S'assurer que le patient sait que les éléments suivants peuvent être des facteurs déclenchants d'une crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Le manque de sommeil*</u></li> <li>• <u>L'alcool et les drogues récréatives*</u></li> <li>• <u>Le stress*</u></li> <li>• La photosensibilité</li> <li>• L'arrêt de traitement</li> </ul>	<p>Mentionner et discuter si c'est adapté, les éléments suivants avec le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>La conduite automobile*</u></li> <li>• <u>L'emploi</u></li> <li>• <u>L'éducation scolaire</u></li> <li>• Les loisirs</li> <li>• Les relations amicales</li> <li>• <u>La sécurité au domicile*</u></li> </ul>

Informations générales sur l'épilepsie	Conséquences psychologiques possibles
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les prestations sociales</li> </ul>
Premiers secours	Format
S'assurer que la famille et les aidants savent quand appeler les secours	<p>L'information doit être adaptée au niveau de compréhension du patient, par exemple : sites Internet, les moyens audio et les illustrations, et spécificités de la langue</p> <p>Les éléments suivants sont à considérer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le niveau de littératie du patient</li> <li>des difficultés d'apprentissage</li> <li>une malvoyance</li> <li>des problèmes d'audition</li> <li>ceux dont la langue natale n'est pas le français (envisager de faire appel à un interprète)</li> </ul>
Sources de soutien	
<ul style="list-style-type: none"> <li>S'assurer que le patient et sa famille (incluant les enfants) savent où ils peuvent avoir accès à de plus amples informations et à un soutien</li> <li>Suivi régulier par un médecin généraliste</li> <li>Donner des informations écrites pour contribuer à la compréhension du patient</li> </ul>	
* Ces éléments sont considérés comme les plus importants et devraient être donnés à un moment adapté pour le patient.	

Le nombre de sujets méritant d'être discutés avec le patient est donc extrêmement fourni, et explique, peut-être en partie, les difficultés rencontrées pour délivrer correctement les informations. En effet, même si la situation semble s'améliorer au fil du temps, les études récentes tendent à démontrer que le niveau d'information des patients sur leur maladie et la manière de la gérer restent sous-optimaux :

- en Irlande, sur 102 patients suivis dans un centre spécialisé dans la prise en charge des épilepsies, plus de 62 % disent avoir été informés sur les causes de la maladie, 84 % sur les limitations en matière de conduite automobile, 55 % sur les restrictions en termes d'emploi, 74 % sur les risques potentiels liés à la maladie, 68 % sur les effets secondaires médicamenteux. En revanche, 29 % seulement sont au courant des aides pouvant être obtenues auprès des services sociaux, et 48 % auprès des organismes bénévoles. Chez la femme en âge de procréer, les problèmes de la contraception et de l'allaitement n'ont été abordés que dans 47 et 15 % des cas respectivement (116) ;
- en Allemagne, il existe des structures de conseil spécialisées pour l'épilepsie. Les motifs des patients faisant appel à leurs services sont d'abord, et avant tout, des conseils généraux en ce qui concerne la maladie (70 % des patients), loin devant des demandes d'aide sur le plan administratif (48 %) ou vis-à-vis de difficultés rencontrées dans le milieu scolaire ou professionnel (41 %) (117). En ce qui concerne la femme en âge de procréer, un sondage récent ayant inclus 179 femmes épileptiques et 13 personnes de leur entourage montre qu'en ce domaine, d'importants progrès restent à accomplir. En effet, si 60 % d'entre elles déclarent avoir bien reçu une information sur la grossesse et l'accouchement, elles sont 38 % à n'avoir aucune connaissance sur les interactions possibles entre méthodes contraceptives et médicaments anti-épileptiques, 41 % à ne pas connaître les risques tératogènes liés à l'emploi du valproate de sodium, et 46 % ne pensent pas que la majorité des enfants issus de femmes épileptiques puissent être en bonne santé (118) ;
- au Canada, dans la province de Nouvelle-Écosse, sur près de 400 patients interrogés 20 à 30 ans après le début d'une épilepsie survenue dans l'enfance, environ 38 % seulement des patients et/ou de leur famille étaient capables de donner la cause correcte de la maladie. Dans 46 % des cas, ils donnaient une explication qui n'était pas la bonne, tandis que pour les 16 %

restants, il n'y avait pas de cause identifiée, alors que c'était en fait le cas. La capacité à fournir une information correcte n'était pas influencée par le syndrome épileptique, ni par l'existence d'un retard intellectuel ou le revenu familial. Les auteurs de l'étude proposaient que les informations soient délivrées à l'aide d'un document écrit, réactualisable, et pouvant servir de référence au cours du temps (119) ;

- en France, à l'occasion de la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique chez l'enfant, un sondage effectué dans quatre centres neuropédiatriques universitaires a mis en évidence que les centres d'intérêts privilégiés par les parents et les adolescents étaient une meilleure connaissance des crises d'épilepsie et de l'anatomo-physiologie du cerveau (120).

### ► Cas particulier du sport

L'*International League Against Epilepsy* (121) a réalisé une catégorisation des sports en fonction de leur risque pour le patient avec épilepsie ou son entourage (Tableau 4). Dans cet article, l'*International League Against Epilepsy* rappelle que l'activité physique et le sport ont des effets bénéfiques chez les patients avec épilepsie, en augmentant l'estime de soi, et la santé en général sur le long terme. De plus pour la majorité des sports, il n'y a aucune limitation pour les patients avec épilepsie.

En fonction du syndrome épileptique, de sa stabilité et de l'avis du spécialiste qui suit le patient, les sports du groupe 2 peuvent être pratiqués (par exemple dans les syndromes associés à des crises durant le sommeil uniquement).

L'*International League Against Epilepsy* indique qu'après 12 mois sans crise, les patients avec épilepsie sont en mesure de pratiquer l'ensemble des sports.

Une limitation des sports des groupes 2 et 3 doit être demandée lors des périodes de sevrage médicamenteux, et jusqu'à une période de 6 mois après l'arrêt complet des traitements.

**Tableau 4. Catégorisation des sports en fonction de leur risque pour le patient avec épilepsie d'après l'*International League Against Epilepsy*, 2016 (121)**

Groupe 1 Pas de risque additionnel	Groupe 2 Risque modéré pour le patient uniquement	Groupe 3 Haut risque pour le patient, et parfois pour l'entourage
Athlétisme	Ski alpin, Snow board	Aviation
Bowling	Tir et Tir à l'arc	Escalade
Arts martiaux en général (Judo, Lutte)	Saut à la perche	Course équestre, rodéo
Ski de fond	Biathlon, Triathlon	Sports mécanique
Curling	Canoé-Kayak	Parachutisme
Danse	Arts martiaux avec risque de traumatisme crânien (boxe, karaté...)	Saut à ski
Golf	Cyclisme	Surf, Wind-surf
Sports de Raquette (tennis, tennis de table, squash)	Escrime	Plongée sous marine
	Gymnastique	
	Hockey sur glace	
	Équitation	
	Skate board, patin à roulette	
	Ski nautique, natation	
	Haltérophilie	

## 2.2.2 Comment et quand délivrer l'information ?

En parallèle à ce besoin d'information et des thématiques à aborder, l'une des questions soulevées par les patients et les praticiens concerne la manière de délivrer l'information, et à quel moment

dans le décours de la maladie. Cette information doit être adaptée à la demande et aux capacités de la personne qui la reçoit, sous peine de ne pas être retenue. À titre d'exemple, dans l'étude menée par Goldstein *et al.* (122), 70 % des patients interrogés signalaient qu'ils avaient bien été informés de ce qu'était l'épilepsie, mais 42 % seulement déclaraient avoir réellement compris l'explication. Le désir d'information n'était pas le même pour tous : 31 % se contentaient d'informations basiques (sur l'épilepsie et ses causes), 40 % demandaient au contraire des informations détaillées (conséquences sur l'emploi, l'éducation, les loisirs, etc.), 17 % souhaitaient les deux et 4 % ne voulaient rien savoir de plus.

Dans les suites de la première crise, le NICE, en 2012, propose d'axer les informations sur la crise, comment la reconnaître et comment réagir en cas de récurrence, quelles mesures prendre pour éviter qu'elle ne se produise. Après que le diagnostic a été établi, les informations appropriées doivent être délivrées avant que le patient n'engage d'importantes décisions (par exemple, en termes d'emploi, de grossesse) (44).

Pour améliorer la délivrance de l'information, de nombreuses études, désormais, ont mis en avant l'utilité des ateliers d'éducation thérapeutique ou de consultation auprès d'infirmières spécialisées (117, 123-126). Le recours à ces programmes permet de diminuer le niveau d'anxiété et de désinformation (115), d'obtenir une meilleure acceptation de la maladie (124), voire même peut-être une réduction de la fréquence des crises (126).

### 2.2.3 Morts soudaines inexpliquées (SUDEP)

Un domaine important de l'information à donner aux patients, justifiant d'un paragraphe spécifique dans le NICE, en 2012, concerne celui des « morts soudaines inexpliquées », plus communément dénommées SUDEP d'après leur appellation en langue anglaise (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*). Ce risque de mort subite, qui existe en population générale, s'est révélé grâce aux études effectuées au cours des dernières années. Le risque de mort subite est nettement plus fréquent chez les patients épileptiques. Il toucherait un patient sur 200 en cas d'épilepsie sévère, moins d'1/1 000 en cas d'épilepsie idiopathique non sévère, quand l'incidence annuelle en population générale serait autour de 1/500 à 1/1 000 (44) (niveau de preuve 3).

Actuellement, la SUDEP se définit comme un « décès inattendu survenant chez un patient ayant une épilepsie, qu'il y ait ou non un témoin ou des preuves de la survenue d'une crise précédant le décès, et dont la cause n'est ni traumatique, ni en rapport avec une noyade ou un état de mal épileptique, avec un examen post-mortem n'ayant révélé aucune autre cause potentielle de décès ». Les mécanismes de la SUDEP ne sont pas encore clairement établis, mais il existe d'importants arguments pour penser qu'elle serait due à la survenue d'une crise de développement inhabituel du fait de l'association à des troubles respiratoires et/ou cardiaques conduisant à l'issue fatale (127). Des facteurs de risque de SUDEP ont pu être identifiés : ce risque devient plus élevé en cas d'épilepsie mal contrôlée, et surtout s'il persiste des crises généralisées, et il augmente rapidement avec la fréquence de ces dernières. Ainsi, l'*odds ratio* passe de 5,7 chez un sujet faisant une à deux crises par an à 15,4 si la fréquence des crises généralisées dépasse trois crises par an. Le caractère nocturne pourrait également être un facteur de risque, mais le niveau de preuve est jugé faible (10).

Devant l'imprévisibilité, la probabilité malgré tout faible de SUDEP à l'échelon individuel, et l'absence de ressources thérapeutiques préventives, les médecins ont longtemps considéré qu'il n'y avait pas lieu de délivrer une information spécifique à ce sujet. Cette attitude perdure encore aujourd'hui, car le sujet reste matière à d'énormes controverses, au vu du risque de provoquer, chez certains patients et/ou l'entourage, une anxiété majeure risquant de déstabiliser encore plus la cellule familiale et la vie du patient que l'épilepsie elle-même. L'étude récente de Galli *et al.* met bien en lumière ce problème : dans un sondage effectué en 2015 auprès de 114 médecins prenant en charge des enfants épileptiques, 16 % déclaraient que tous les patients devraient être informés et conseillés à propos des SUDEP, 20 % proposaient d'en parler à une majorité, 52 % à une minorité seulement et enfin, 12 % considéraient qu'aucun patient ne devait être informé. Malgré ces opinions,

seulement 1,8 % admettait que dans leur pratique personnelle, ils conseillaient tous leurs patients à ce sujet (128). Néanmoins, certains éléments plaident pour informer les patients et leur famille :

- la connaissance du risque pourrait en effet inciter à une meilleure adhérence au traitement, ce qui devrait s'accompagner d'un meilleur contrôle de la maladie ou tout au moins, des crises généralisées. À l'appui de cet argument, une méta-analyse regroupant tous les essais thérapeutiques d'une molécule anti-épileptique active contre un placebo a mis en évidence que le nombre de SUDEP était significativement moins élevé dans le groupe sous traitement à dose efficace par rapport au groupe de patients qui était sous placebo (129). Ce résultat prône également la poursuite d'une attitude thérapeutique active en cas d'épilepsie pharmaco-résistante ;
- le caractère semble-t-il préférentiellement nocturne des SUDEP a conduit au développement, au cours de ces dernières années, de nombreux systèmes de supervision nocturne. En effet, le décès pourrait être évité en cas d'intervention rapide d'un proche, car les stimulations externes empêcheraient l'aggravation fatale des troubles respiratoires. De fait, une étude cas-contrôle aurait mis en évidence qu'une telle supervision permettait de diminuer le risque de décès (130). Néanmoins, il s'agit d'une étude à fort risque de biais (131), qui demande à être confirmée ;
- globalement, les patients souhaitent être informés du risque de SUDEP, et estiment que le moment le plus approprié est lors du diagnostic, dans un entretien face à face (132, 133), accompagné d'un document écrit à emporter à la maison (133). Il est préférable que l'information soit délivrée au sein des informations plus générales concernant la maladie plutôt que dans un entretien séparé (133).

Récemment, l'*American Academy of Neurology* et l'*American Epilepsy Society* ont publié des recommandations communes vis-à-vis du risque de SUDEP et des informations à délivrer aux patients et leur famille (10) :

- en se basant sur 12 études de classe I, et malgré une importante hétérogénéité entre les études, l'incidence annuelle des SUDEP est estimée à 1,2/1 000 chez l'adulte, et 0,22/1 000, soit 1 cas sur 4 500, chez l'enfant. Il convient donc de signaler au patient qu'il existe un « petit » risque, en insistant sur le fait que 999 personnes sur 1 000 ne sont pas touchées. Chez l'enfant, le risque doit être déclaré comme exceptionnel, 4 499 personnes sur 4 500 n'étant pas affectées (recommandations de grade B) ;
- du fait des facteurs de risque identifiés, une supervision nocturne et la poursuite d'une prise en charge thérapeutique active (essai de nouvelle molécule) pourraient être proposées, mais doivent tenir compte du ressenti psychologique du patient vis-à-vis d'attitudes qui peuvent être jugées lourdes et intrusives (recommandations de grade C) ;
- il paraît important d'informer le patient que le contrôle des crises généralisées s'accompagne d'une nette diminution du risque de SUDEP. En effet, « cette information pourrait amener le patient à mieux prendre son traitement, augmenter son sentiment de contrôle de la maladie et diminuer son angoisse » (recommandations de grade B).

Néanmoins, dans deux études, les patients informés du risque de SUDEP, et interrogés respectivement 2 semaines et 6 mois après avoir eu l'information, n'ont pas modifié significativement leur adhésion au traitement, bien qu'il existe une tendance vers une meilleure observance dans l'étude cas-contrôle de Radhakrishnan *et al.* (116 patients informés *versus* 106 patients contrôles) (132, 134). Ces révélations sur le risque de décès n'entraînaient aucune modification des niveaux d'anxiété, de dépression ou de qualité de vie des patients, mesurés à l'aide de diverses échelles validées (134). L'étude de Tonberg *et al.*, ayant inclus 27 patients âgés de 16 à 30 ans, était plus qualitative et apportait des informations complémentaires sur le ressenti des patients (132) :

- concernant la conception du phénomène de SUDEP et de l'appréciation du risque au niveau individuel, les auteurs signalent que « la plupart des participants semblent ne pas avoir une compréhension claire des SUDEP » et qu'« ils semblaient avoir du mal à répondre à la question



« qu'entendez-vous par le terme de SUDEP ? ». Au total, 49 % avaient du mal à évaluer leur risque individuel ou évitaient d'y réfléchir, les autres patients jugeant le risque faible ; 41 % avaient des crises nocturnes, mais ne semblaient pas conscients que cela les plaçait dans une catégorie à risque ou s'identifiaient comme étant à faible risque ;

- concernant la délivrance de l'information, 81 % des patients répondaient que tous les patients devraient être informés, mais deux patients déclaraient qu'ils auraient préféré ne pas être avertis. La plupart considéraient que l'information devait être donnée au début de la maladie, soit au moment du diagnostic (36 %), soit un peu plus tard (64 %). Cependant, 77 % jugeaient que le médecin et la famille étaient les plus à même de décider du moment opportun, et qu'il fallait prendre en compte l'existence d'un retard des acquisitions, une anxiété ou une dépression. Quatre patients précisaient qu'il devrait y avoir un âge limite à partir duquel l'information peut être délivrée, mais sans préciser l'âge. Enfin, il existait un large consensus pour dire que le patient devait être informé au cours d'un entretien en face à face, les documents écrits pouvant être délivrés ensuite, comme une source d'information supplémentaire ;
- concernant l'impact psychologique de cette information, 48 % signalaient ne pas avoir été affectés, et 44 % qu'ils ont ressenti une angoisse initiale, mais de courte durée. Sur le plan des conséquences pratiques, 37 % avaient modifié leur comportement (observance thérapeutique, consommation d'alcool, régime alimentaire), mais 59 % disaient au contraire n'avoir rien changé. Une grande partie d'entre eux exprimaient une vision fataliste de la SUDEP, considérant à 56 % qu'il n'y avait pas de mesures de prévention efficaces.

#### 2.2.4 Recommandations

**R26. La prise en charge de l'épilepsie, comme toute pathologie chronique, nécessite une participation active du patient dans la démarche thérapeutique. Une telle implication permet au patient de se sentir acteur de sa vie, de diminuer son sentiment de contrainte et son anxiété, de favoriser l'adhésion thérapeutique et le contrôle de la maladie. (AE)**

**R27. L'implication du patient, y compris les personnes vulnérables, nécessite une information claire, la plus complète possible, adaptée à ses capacités de compréhension. (AE)**

**R28. Les programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) favorisent une meilleure connaissance de sa maladie par le patient et son entourage proche et l'adhésion au projet thérapeutique. (AE)**

**R29. L'implication d'une équipe pluridisciplinaire, dont un(une) infirmier/infirmière spécialisé(e) clinicien(ne)/ou de pratique avancée et le médecin traitant, peut aider à coordonner et favoriser la communication entre les patients et les soignants. (AE)**

**R30. Il est recommandé de communiquer au patient les coordonnées d'association(s) de patients agréée(s). (AE)**

**R31. Il est préférable que l'information sur les SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), mort subite chez un patient avec épilepsie) soit apportée aux patients ayant un facteur de risque dans un entretien en face à face, parmi d'autres informations sur la maladie, sans souligner de manière excessive et angoissante le risque que cela représente. (AE)**

**R32. Les patients doivent recevoir des informations de manière adaptée à leur situation sur les sujets suivant (Erreur ! Source du renvoi introuvable.) (AE) :**

- Les généralités sur l'épilepsie ;
- Les options diagnostiques et thérapeutiques ;
- Les médicaments et leurs effets indésirables et interactions ;
- Le type de crises, les facteurs déclenchants et le contrôle des crises ;
- La contraception et la grossesse ;
- La prise en charge et l'autogestion ;
- La gestion des risques ;

- Les premiers soins, la sécurité et la prévention des traumatismes à domicile, à l'école et au travail ;
- Les difficultés psychologiques le risque de comorbidités psychiatriques ;
- Les prestations sociales, et les services sociaux ;
- Les questions d'assurance ;
- L'éducation et les soins de santé à l'école ;
- L'emploi et la vie indépendante pour les adultes ;
- La promotion des consultations épilepsie et travail, épilepsie et sécurité routière / conduite automobile ;
- Le pronostic ;
- La mort subite inexpliquée ;
- L'état de mal épileptique ;
- Le mode de vie, les loisirs et la vie sociale (incluant les drogues à usage récréatif, l'alcool, l'activité sexuelle, la privation de sommeil) ;
- La vigilance par rapport aux vomissements et au décalage horaire ;
- Les associations de patients agréées.

**R33. Il est recommandé au patient de prendre contact avec son médecin du travail / médecin de prévention dès lors qu'il y a un retentissement sur la vie professionnelle. (AE) Si de plus amples informations et clarifications sont nécessaires, il est recommandé de contacter les associations de patients et recourir à une consultation épilepsie-travail.**

### 3. Prise en charge des épilepsies

#### 3.1 Principes généraux

Des études de cohortes ont montré que les patients ayant une épilepsie ont un mauvais pronostic social et professionnel, même chez les patients sans comorbidités. En effet, ils présentent des taux de vie en couple stable et de relations sociales privilégiées plus faibles que la population générale. Ils ont un niveau académique plus faible que la population générale, et sont plus souvent sans emploi ou sous-employés. Ce pronostic global est également mauvais pour les enfants avec épilepsie généralisée idiopathique, même lorsqu'ils sont en rémission. Ce devenir est nettement plus sévère que chez les enfants avec une pathologie chronique autre comme l'asthme, le diabète ou les pathologies articulaires chroniques (135).

Les recommandations du NICE de 2012 et une revue générale plus récente, proposent de considérer la prise en charge des patients avec épilepsie dans l'ensemble des dimensions de leur vie : neurologique, sociale, psycho-affective, neurodéveloppementale et professionnelle (44, 136, 137).

L'ouvrage de Marie-Aline Bloch et Léonie Hénaut, *Coordination et parcours*, rappelle que « la notion de parcours est désormais inscrite dans les textes de loi et est au cœur de la stratégie nationale de santé annoncée en 2013 (138). Le but est de recentrer l'organisation des soins autour du patient et d'appréhender de façon plus personnalisée et évolutive toutes les dimensions de sa prise en charge au-delà de la seule dimension sanitaire ». En 2012, le Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM) élargit la notion de parcours à l'ensemble des situations chroniques sous le vocable de « parcours de santé » où la qualité du soin est globale, soignante et sociale, avec une approche territoriale et des systèmes de partage d'informations et un mode de financement adapté. Ce rapport introduit la notion de « médecine de parcours » (139). La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (art. 96 (V)) donne naissance aux « équipes de soins » (140).

Cette loi autorise le partage d'informations entre professionnels d'une même équipe de soins « à condition qu'ils participent tous à sa prise en charge et que ces informations soient strictement nécessaires à la coordination ou à la continuité des soins, à la prévention ou à son suivi médico-social et social ».

#### Recommandations

**R34. L'objectif prioritaire de la prise en charge des épilepsies est l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs proches, dans toutes ses dimensions (organiques, psychologiques, cognitives, affectives, sociales, professionnelles). (AE)**

**R35. Toute première crise (à l'exclusion des crises provoquées et des crises fébriles de l'enfant) doit faire l'objet d'une orientation en parcours de soins spécialisé et adapté. (AE)**

**R36. Avec l'accord du patient ou de son représentant, un lien peut être établi entre les différents acteurs intervenant dans le suivi d'un patient avec épilepsie. Chaque professionnel doit s'assurer que le patient (et sa famille) a (ont) une bonne connaissance de sa pathologie et a (ont) été informé(s) des outils, des organisations et ressources qui existent pour sa prise en charge globale. (AE)**

#### 3.2 Traitement pharmacologique des épilepsies

Une épilepsie ne justifie pas systématiquement la prescription d'un traitement de fond.

**R37. Les traitements médicamenteux doivent être prescrits selon les indications du Résumé des caractéristiques du produit et de l'AMM (AE). Pour l'enfant, dans certaines épilepsies**

**graves, en l'absence de galénique adaptée et d'études pédiatriques, la prescription d'un antiépileptique est souvent hors AMM.**

### 3.2.1 Instauration d'un traitement antiépileptique

Selon les recommandations du NICE, il est préconisé que la décision d'instaurer un traitement de fond soit prise de manière concertée entre le patient, sa famille et/ou les aidants (selon le cas) et le spécialiste, après une discussion sur les bénéfices et les risques du traitement, et en tenant compte du syndrome épileptique, du pronostic et du style de vie de la personne (44).

L'initiation d'un traitement doit se faire en accord avec le patient et sa famille, après une information complète et adaptée des risques et des bénéfices attendus du traitement, qui vise à réduire le risque de récurrence de crises, et si possible, à permettre au patient d'être libre de crises d'épilepsie.

Il est recommandé que la mise en place d'un traitement AE soit réalisée chez l'adulte après un avis de spécialiste, et chez l'enfant après une consultation avec un spécialiste (44). De même l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics* recommande pour le nourrisson une consultation rapide chez un spécialiste après la première crise d'épilepsie non fébrile (49).

Après une première crise d'épilepsie non occasionnelle, le risque de récurrence est très variable en fonction du type d'épilepsie, en moyenne aux alentours de 50 %.

D'après une étude de cohorte, une revue de Berg et Shinnar, en 1991 (méta-analyse sur 16 études chez les adultes), et une revue portant sur 82 articles (portant sur les enfants, les adolescents et les adultes, mais excluant les crises d'épilepsie néonatales, les crises fébriles, les crises myocloniques, les absences, les spasmes infantiles, les encéphalopathies épileptiques et les états de mal épileptiques), les facteurs prédictifs de récurrence identifiés sont les suivants (141-143) :

- les anomalies électroencéphalographiques (RR : 2,0 IC 95 % : 1,6-2,6) (141) ;
- les anomalies neurologiques à l'examen clinique (RR : 1,8 IC 95 % : 1,5-2,1) (141) ;
- une première crise d'épilepsie focale (142) ;
- une anomalie probablement épileptogène sur l'imagerie cérébrale et crise d'épilepsie compatible avec l'anomalie retrouvée en imagerie ;
- les antécédents familiaux d'épilepsie au premier degré ;
- la présence de crises nocturnes (143).

La HAS (113) demande de favoriser la « décision médicale partagée », qui, après un partage d'informations et une délibération commune, permet au patient et/ou ses proches de participer activement aux décisions concernant sa santé. Les informations nécessaires à une prise de décision « éclairée et libre » sont délivrées par le médecin spécialiste qui informe le patient sur les bénéfices et les risques de chaque possibilité de prise en charge (différentes possibilités thérapeutiques ou abstention thérapeutique).

Dans certains syndromes épileptiques de l'enfant (épilepsie à pointes centro-temporales, de Panayiotopoulos, épilepsie occipitale de Gastaut) (144), les différentes recommandations internationales s'accordent pour dire que la mise en place d'un traitement AE n'est pas obligatoire, même si les critères de risque de récurrence de crise sont réunis (décrits ci-dessus), compte tenu de la faible fréquence des crises, la bonne évolution de ce type d'épilepsie sur le plan cognitif et la mise en danger relativement faible au cours de ces crises d'épilepsie en raison de leur survenue essentiellement au sommeil ou aux changements de vigilance (44).

Cet argument doit être mis en balance avec le risque effectif de chaque crise, notamment de SUDEP. Une étude nord-américaine portant sur 189 cas de SUDEP retrouvait parmi l'ensemble des SUDEP trois patients avec le diagnostic d'épilepsie à pointes centro-temporales (145).

La décision de ne pas traiter doit être prise par le médecin référent de l'enfant, de l'adolescent en accord avec le patient et/ou sa famille (44).

### ► Avis du groupe de travail

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.

### ► Recommandations

**R38. L'initiation d'un traitement et le choix du traitement doit se faire en accord avec le patient et éventuellement ses proches (ou son représentant légal), après une information complète et adaptée des risques et des bénéfices attendus du traitement. (AE)**

**R39. L'initiation d'un traitement antiépileptique doit se faire sur recommandations d'un neurologue, d'un neuropédiatre ou d'un médecin formé à l'épileptologie. (AE)**

**R40. Chez l'enfant et l'adulte, un traitement sera proposé après la deuxième crise d'épilepsie, si les symptômes sont invalidants et présentent un risque pour le patient et/ou son entourage. (AE)**

**R41. Après une première crise d'épilepsie, un traitement antiépileptique pourra être proposé si (AE) :**

- Le patient présente un déficit neurologique et/ou un trouble du neurodéveloppement, quelle qu'en soit la cause ;
- Il existe une activité épileptique certaine à l'EEG, en dehors des activités typiques d'épilepsies focales liées à l'âge de l'enfant (épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT) ou syndrome de Panayiotopoulos) ;
- Le patient présente des crises nocturnes dans un cadre autre que celui déjà cité au point précédent (EPCT ou Panayiotopoulos) ;
- Il existe des anomalies structurelles à l'imagerie cérébrale, compatibles avec la crise présentée par le patient ;
- Si le patient ou ses proches, le médecin traitant, et/ou le neurologue, le neuropédiatre ou le médecin formé à l'épileptologie jugent inacceptable le risque de récurrences (à évaluer en fonction du type de crise, du type d'épilepsie suspecté et du mode de vie du patient).

**R42. Certaines épilepsies de l'enfant et de l'adulte peuvent ne pas être traitées, après avis spécialisé. (AE)**

**R43. Le prescripteur doit s'assurer que le patient et/ou ses proches et/ou son représentant légal sont correctement informés des modalités du traitement, de ses effets indésirables, y compris de la conduite à tenir en cas de réaction allergique (en particulier le risque cutané de certains traitements antiépileptiques), d'oubli de prise médicamenteuse ou de vomissement des médicaments, ainsi que des précautions à prendre en cas de grossesse ou de projet de grossesse. (AE)**

### 3.2.2 Objectifs du traitement

L'objectif principal du traitement des épilepsies est l'amélioration de la qualité de vie, tout en tenant compte de la balance bénéfico-risque, en contrôlant au mieux les crises d'épilepsie et en prenant en charge l'ensemble des comorbidités et des composantes sociales, familiales, professionnelles et scolaires.

La réponse au traitement est définie par l'absence de crise d'épilepsie pendant une durée de trois fois la durée de l'intervalle entre deux crises avant la mise en place du traitement, ou pendant 12 mois (146) (accord d'experts).

Par ailleurs, l'objectif principal des essais thérapeutiques classiques est l'absence (ou la réduction) des crises d'épilepsie (147).

D'après les recommandations anglaises, la stratégie thérapeutique doit être individualisée, en accord avec le patient et/ou sa famille en fonction du type de crise, du diagnostic syndromique, des médicaments déjà en place, des comorbidités, du mode de vie du patient (44).

Selon une revue de la littérature : en cas de diagnostic d'épilepsie, la première ligne adaptée de traitement permet un contrôle des crises dans 70 % des cas (148).

Étant donné la relative bonne réponse au traitement initial (adapté), la persistance des événements paroxystiques malgré un traitement adapté à des posologies adaptées, le diagnostic d'épilepsie doit être remis en question (44).

### ► **Recommandations**

**R44. L'objectif du traitement médicamenteux est l'absence de crise d'épilepsie associée à une bonne tolérance du traitement, si cela est possible. Si cela n'est pas possible, le traitement médicamenteux vise à réduire le nombre de crises, avec la meilleure qualité de vie possible. (AE)**

**R45. La stratégie thérapeutique doit être individualisée, en accord avec le patient et/ou sa famille et/ou son représentant légal, en fonction des caractéristiques du patient (sexe, âge, etc.), du type de crise, du diagnostic syndromique, des médicaments et thérapeutiques existantes, des comorbidités et du mode de vie du patient. (AE)**

### **3.2.3 Monothérapie ou bithérapie**

Il n'y a pas d'étude apportant la preuve de la supériorité de l'efficacité et/ou de la tolérance d'une bithérapie d'emblée par rapport à une monothérapie en première intention.

D'après les recommandations du NICE, une monothérapie est recommandée autant que possible. Si le traitement initial est infructueux, une autre molécule peut être essayée. La période de changement d'AE doit être suivie avec attention (44).

Si un AE ne convient pas en raison des effets indésirables ou de la poursuite des crises, il est recommandé d'instaurer un deuxième médicament AE (qui peut être une alternative de première ou de deuxième ligne) et augmenter jusqu'à la dose adéquate ou la dose maximale tolérée, puis diminuer progressivement le premier médicament jusqu'à l'arrêt.

Si la bithérapie permet un contrôle des crises et une tolérance satisfaisante pour le patient, il sera possible d'y revenir en cas d'inefficacité de la deuxième monothérapie (44).

Si le deuxième médicament n'est pas efficace, l'un ou l'autre des deux médicaments peut être diminué selon l'efficacité relative, les effets indésirables et leur tolérance avant de commencer un autre médicament (44).

Des études de cohortes assez anciennes suggèrent que la probabilité de contrôler les crises après un premier échec de monothérapie est assez faible. Une étude de Kwan et Brodie en 2000 sur une cohorte prospective de 248 patients, pour lesquels le premier traitement antiépileptique n'avait pas permis de contrôler les crises d'épilepsie, suggérait un taux d'échec avec une substitution ou un ajout de traitement de l'ordre de 70 à 85 %, sans différence statistiquement significative entre les deux schémas thérapeutiques (substitution ou ajout) (149).

Une étude de cohorte écossaise rétrospective sur 780 patients suggérait un contrôle des crises d'épilepsie chez 50 % des patients inclus dans l'étude avec une première monothérapie (soit chez 393 patients). Finalement, 462 patients avaient répondu à une monothérapie (soit 59,2 %). Sur l'ensemble des patients non contrôlés par une monothérapie, seuls 40 (12 %) avaient répondu à une bithérapie bien conduite (150).

L'*International League Against Epilepsy* définit le terme de pharmacorésistance comme étant l'échec de deux schémas thérapeutiques différents convenablement choisis et utilisés et bien tolérés (que ce soit en mono ou en polythérapie) (146).

D'après les recommandations du NICE (accord d'experts), il est recommandé d'envisager une bithérapie seulement quand deux essais de monothérapie antiépileptique n'ont pas permis un contrôle des crises. Si la bithérapie n'apporte pas de bénéfices significatifs, il est recommandé de revenir au traitement antiépileptique (monothérapie ou bithérapie) jugé le plus acceptable en termes de réduction de la fréquence des crises et de tolérance (44).

### ► **Recommandations**

**R46. On utilisera en première ligne une monothérapie antiépileptique. Lorsque la première ligne de traitement n'est pas suffisamment efficace à dose maximale ou mal tolérée, une autre molécule doit être initiée, également en monothérapie. La période de substitution d'antiépileptique doit être suivie avec attention. (AE)**

**R47. Dans la majorité des cas, il est recommandé d'utiliser une bithérapie antiépileptique lorsque deux monothérapies successives, adaptées au diagnostic de crise ou au diagnostic syndromique et à doses optimales n'ont pas permis un contrôle complet des crises. (AE)**

**R48. Si une bithérapie ne permet pas un arrêt complet des crises ou est mal tolérée, il faut choisir le traitement ou l'association de traitements antiépileptiques ayant permis le meilleur contrôle des crises, tout en ayant une balance bénéfice-tolérance satisfaisante. (AE)**

**R49. Si un traitement antiépileptique a des effets indésirables jugés comme trop importants par le patient et/ou son représentant ou le médecin, celui-ci doit être diminué voire arrêté. (AE)**

**R50. Le patient doit être adressé à un centre expert<sup>5</sup> (AE) :**

- **En cas de pharmaco-résistance, c'est-à-dire échec de deux schémas thérapeutiques antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie ou ;**
- **En cas d'épilepsie susceptible d'être accessible à un traitement chirurgical ou ;**
- **En cas d'épilepsie associée à une maladie rare avérée ou suspectée.**

### **3.2.4 Arrêt du traitement**

Plusieurs études de haut niveau de preuve ont évalué le risque de récurrence des crises après le sevrage en traitement antiépileptique, afin de dégager des facteurs de risque clairement identifiables (44, 151-154).

Les facteurs prédictifs de l'absence de récurrence de crise d'épilepsie à l'arrêt d'un traitement antiépileptique sont les suivants :

- le délai entre la dernière crise et l'arrêt de traitement (les recommandations anglaises considèrent qu'une période de 2 ans sans crise sous traitement antiépileptique est suffisamment longue pour tenter un sevrage médicamenteux).

Les facteurs de risque d'échec de sevrage en traitement antiépileptique sont les suivants (154) :

- un antécédent de crises focales ;
- un antécédent de crises myocloniques ;
- un antécédent de crises généralisées tonico-cloniques ;
- la persistance des crises après l'instauration d'un traitement antiépileptique ;
- la pharmaco résistance.

**Chez l'enfant**, il existe des facteurs de risque supplémentaires d'échec de sevrage des traitements antiépileptiques : la présence d'anomalies épileptiformes à l'EEG et les troubles spécifiques des apprentissages associés.

<sup>5</sup> Voir préambule du texte des Recommandations, le terme « centre expert » recouvre les centres de compétence, centres de référence ou centres qui comportent une équipe spécialisée en épileptologie.

Il est en revanche important de noter que l'ensemble de ces facteurs prédictifs d'échec de sevrage de traitement antiépileptique ne sont pas une contre-indication pour tenter un sevrage. En effet, une étude de 2012 montre que des enfants et adolescents présentant des anomalies épileptiformes sur l'EEG précédant l'arrêt du traitement AE n'ont pas rechuté (dernier suivi de 2 à 13 ans après le sevrage), même si le risque de rechute est plus important que chez les patients sans anomalies épileptiformes à l'EEG (155). Dans une revue de la littérature de 2017, Tang et Xiao rappellent que la persistance d'anomalies épileptiformes (pointes ondes et ondes lentes) avant le sevrage médicamenteux est à haut risque de récurrence des crises (méta-analyses d'études chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte). Il existait également un risque supplémentaire de rechute à l'arrêt du traitement en cas de pointes et d'anomalies EEG focales, sans que cela ne soit significatif (156).

Il n'existe pas de rationnel scientifique solide permettant de définir une temporalité idéale concernant le sevrage en traitement antiépileptique. Les recommandations anglaises proposent une décroissance progressive sur au moins 3 mois, avec une vigilance accrue (et une décroissance plus lente) pour les barbituriques et les benzodiazépines (44).

Un essai thérapeutique, contrôlé, randomisé, en ouvert, a comparé deux modalités de sevrage du traitement antiépileptique : sevrage rapide (6 semaines) et sevrage lent (9 mois) ; il n'y a eu aucune différence statistiquement significative concernant la rechute de la maladie épileptique entre les deux (157).

L'*Italian League Against Epilepsy* recommande un sevrage sur au moins 6 mois pour limiter le risque de crises d'épilepsie liées au sevrage en traitement antiépileptique (158).

Une méta-analyse de 2006 ne permet pas de conclure sur la durée optimale du sevrage en traitement antiépileptique (159).

### ► **Recommandations**

**R51. La balance bénéfique/risque de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement antiépileptique doit être évaluée avec les patients, chez tout patient, après une période de stabilité en fonction du syndrome épileptique. (AE)**

**R52. Au cours du suivi, lorsque la situation est stable, le médecin traitant ou le neurologue, le neuropédiatre ou le médecin formé à l'épileptologie doivent se poser la question de l'intérêt ou non de la poursuite du traitement antiépileptique à chaque consultation, afin de ne pas maintenir des traitements inutiles. (AE).**

**R53. La décision d'arrêter ou de poursuivre un traitement doit être prise par le neurologue, le neuropédiatre ou le médecin formé à l'épileptologie, en accord avec le patient et/ou sa famille, en lien avec le médecin traitant, après avoir exposé les risques potentiels et les bénéfices attendus de l'arrêt ou de la poursuite du traitement, notamment sur le mode de vie (activité professionnelle, conduite automobile, etc.). Le patient et sa famille doivent comprendre le risque de récurrence de crises d'épilepsie avec et sans traitement avant de donner leur accord pour la décision d'arrêt du traitement. (AE)**

**R54. Un EEG standard (avec vidéo) peut être réalisé avant l'arrêt du traitement antiépileptique, pour évaluer le risque de récurrence après sevrage. (Grade C)**

**R55. Lorsque la décision d'arrêter le traitement a été prise, l'arrêt de traitement doit se faire progressivement. Il est recommandé d'arrêter un médicament antiépileptique à la fois. (AE)**

**R56. Lors du sevrage médicamenteux, il est nécessaire de prescrire un plan de traitement à mettre en place en cas de récurrence des crises d'épilepsie. (AE)**



## 3.3 Traitement de la crise d'épilepsie

### 3.3.1 Mesures non pharmacologiques

Des recommandations de la SFN ont été publiées en 2014 concernant la phase aiguë de la prise en charge d'une première crise suspecte d'épilepsie chez l'adulte (39) et des recommandations belges ont été publiées en 2013 au sujet de la prise en charge en première ligne des crises convulsives prolongées des adultes et des enfants (160).

Concernant l'épisode lui-même, il est préconisé de :

- rappeler des consignes de sécurité (mise en sécurité du patient, position latérale de sécurité...) aux personnes présentes lors de l'épisode paroxystique ;
- recueillir des coordonnées d'un témoin éventuel ;
- faire un recueil anamnestique le plus précis possible, comprenant notamment les antécédents médicaux familiaux et personnels 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 ;
- réaliser 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, et assurer le maintien des fonctions vitales (voies aériennes, respiration et circulation) ;
- réaliser une glycémie capillaire si possible ;
- appeler le centre de réception et de régulation des appels (centre 15) pour transfert dans une structure d'urgence si nécessaire.

Si l'épisode paroxystique est terminé, il n'y a aucune justification scientifique à débiter un traitement par benzodiazépine.

#### ► Recommandations

**R57. Devant une crise tonico-clonique généralisée, la prise en charge d'une crise est en premier lieu non médicamenteuse. (AE) La priorité est de :**

- **Maintenir ou de restaurer les fonctions vitales. Les voies aériennes doivent être laissées libres. L'oxygénothérapie peut être administrée si cela est possible. (AE)**
- **Placer le patient, si possible, en position latérale de sécurité ; (AE)**
- **Mettre en place les mesures qui s'imposent pour éviter tout traumatisme supplémentaire (noyade, brûlure, blessure, etc.) et prendre en charge les traumatismes qui n'auraient pas pu être évités. (AE)**

### 3.3.2 Mesures pharmacologiques

La majorité des crises d'épilepsie s'arrête d'elles-mêmes en 5 à 10 minutes. Un traitement d'urgence est envisagé à partir de la 5<sup>e</sup> minute de crise qui est alors considérée comme un état de mal épileptique (nouvelles recommandations ILAE) (161).

La Ligue belge contre l'épilepsie recommande en première intention l'utilisation de benzodiazépine intra-buccale ou intra-nasale (midazolam ou lorazépam) à 5 minutes du début de la crise ou en cas de crises répétées (plus de trois en 1 heure) (160) ; ce traitement pouvant être administré par n'importe quelle personne de l'entourage informé et formé sur la conduite à tenir.

La Société de réanimation de langue française et la Société française de médecine d'urgence ont actualisé leurs recommandations formalisées d'experts (162). Les benzodiazépines recommandées en première ligne sont (accord fort) : le clonazépam (IV) ou le midazolam (IM). En l'absence de voie d'abord veineuse rapidement disponible, il est recommandé (accord fort) : chez l'adulte, midazolam (IM), et chez l'enfant, diazépam (voie rectale) ou midazolam (voie buccale).

### ► Recommandations

**R58. Le traitement pharmacologique d'urgence (par benzodiazépine) ne doit être administré qu'en cas d'état de mal ou de suspicion d'état de mal épileptique, comportant plus de 5 minutes de convulsions ou plus de deux crises tonico-cloniques généralisées sans retour à une conscience normale entre les deux crises. (AE)**

**R59. Le traitement par benzodiazépine ne doit pas être administré pendant la phase post-critique (AE)**

**R60. Un protocole individualisé, validé par le neurologue ou le neuropédiatre du patient, peut être mis en place en cas de risque d'état de mal partiel, de crises en salves ou de syndrome spécifique, ou autre situation à l'appréciation du clinicien. (AE)**

## 3.4 Choix du traitement pharmacologique antiépileptique

### 3.4.1 Principes généraux

Le traitement anti-épileptique sera choisi en fonction du diagnostic syndromique, ou du type de crise d'épilepsie (44).

Même si aucune littérature n'est disponible concernant l'épilepsie, des études menées sur plusieurs pathologies chroniques (163) ont montré que l'observance du traitement est meilleure si le nombre de prises médicamenteuses par jour est réduit (et ce pour l'ensemble des pathologies chroniques) (164). La période la plus à risque d'arrêt volontaire de traitement dans les pathologies chroniques est surtout la période d'initiation d'un nouveau traitement.

De même, les facteurs influençant la faible adhésion thérapeutique sont la présence d'effets secondaires, la mauvaise connaissance de la pathologie et de la justification de la mise en place d'un traitement chronique.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a listé les interactions médicamenteuses dont celles des antiépileptiques, et les médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène (165).

Un rapport de l'*International League Against Epilepsy* de 2016 a décrit les effets cognitifs et comportementaux des traitements antiépileptiques chez l'enfant (166).

Dans une étude sur les effets secondaires psychiatriques (dépression, anxiété, psychose, idées suicidaires) et comportementaux (irritabilité, agressivité, colère, labilité émotionnelle, hyperactivité) réalisée sur 15 ans et 4 085 patients adultes pour lesquels un traitement anti-épileptique était instauré, 17,2 % des patients ont développé des effets secondaires psychiatriques et/ou comportementaux (167).

En comparaison avec la moyenne des AE, le levetiracetam et le zonisamide étaient significativement plus associés à des effets secondaires psychiatriques conduisant à la diminution ou l'arrêt du traitement AE, tandis que la carbamazépine, la lamotrigine, la prégabaline, la phénytoïne et le valproate de sodium étaient significativement moins associés à des effets secondaires psychiatriques.

De même, en comparaison avec la moyenne des AE, le lévétiracétam et la tiagabine étaient significativement plus associés à des effets secondaires comportementaux, alors que la carbamazépine, la gabapentine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium étaient significativement moins associés à des troubles du comportement.

La ANSM et la HAS ont, en 2015, contre-indiqué l'ensemble des spécialités contenant du valproate de sodium chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer (168). Les spécialités contenant du valproate de sodium sont utilisables dans ces populations en épileptologie en cas d'inefficacité ou d'intolérance de l'ensemble des autres alternatives thérapeutiques. La prescription

de valproate de sodium est restreinte aux neurologues, psychiatres et pédiatres après information et signature du consentement (*cf.* chapitre femme en âge de procréer).

► **Recommandations**

**R61. Le traitement doit toujours être choisi en fonction du type de syndrome épileptique s'il est connu, ou du type de crise. (AE)**

**R62. Il est recommandé d'utiliser de préférence des traitements à libération prolongée lorsque ces derniers sont disponibles. (AE)**

**R63. Une attention particulière doit être portée sur les effets indésirables potentiels de l'ensemble des traitements antiépileptiques prescrits, et ce, dès la prescription du traitement antiépileptique et à chaque consultation de suivi, que ce soit par le neurologue, le neuropédiatre, le gériatre ou le médecin traitant. (AE)**

**R64. Il est recommandé d'être attentif aux risques d'interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et d'autres classes médicamenteuses. (AE)**

**R65. Le choix de la molécule dépend du diagnostic électro-clinique, des crises d'épilepsie, du syndrome épileptique, de l'âge et du sexe du patient et de l'AMM. (AE) Plusieurs traitements peuvent être indiqués cf Tableau 5. Chez l'enfant, dans certaines épilepsies graves, en l'absence de galénique adaptée ou d'études cliniques, des médicaments pourront être prescrits hors AMM après avis d'un médecin formé à l'épilepsie de l'enfant. (AE)**

**R66. Concernant la prescription de valproate de sodium (VPA) (Grade B) :**

- **Le VPA est contre-indiqué en première intention pour toutes les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance des autres traitements indiqués. Dans ce cas, le VPA peut être prescrit dans cette population dans les conditions suivantes :**
  - ▶ **Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin comprennent la nécessité de contacter le médecin spécialiste aussitôt que les premières menstruations surviennent chez l'enfant de sexe féminin ;**
  - ▶ **Le prescripteur doit s'assurer que les parents/soignants des enfants de sexe féminin ayant leurs premières menstruations, reçoivent une information complète sur les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques, pour les enfants exposés au valproate de sodium *in utero* ;**
  - ▶ **Chez les patientes chez lesquelles les premières menstruations sont apparues, le médecin spécialiste prescripteur doit réévaluer annuellement la nécessité du traitement par valproate et envisager l'ensemble des options thérapeutiques alternatives et leur pertinence. Si le valproate est le seul traitement approprié, la nécessité d'utiliser une contraception efficace et toutes les autres conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être discutées en cas de possible activité sexuelle ;**
  - ▶ **Tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif au VPA chez les enfants de sexe féminin, et cela, avant la puberté ou l'âge adulte ;**
  - ▶ **Un formulaire d'information sera remis aux jeunes filles, femmes et aux enfants de sexe féminin et sera signé annuellement par les adolescentes ou femmes en âge de procréer ;**
  - ▶ **Il est possible de s'affranchir de la signature du document d'information lorsqu'il existe des raisons indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse. Le médecin seul signe le document et indique sur l'ordonnance « document d'information non requis ».**

**Tableau 5 Indication des médicaments AE en fonction du diagnostic électro-clinique des crises d'épilepsie, du syndrome épileptique, de l'âge et du sexe du patient (synthèse du tableau 17 en annexe)**

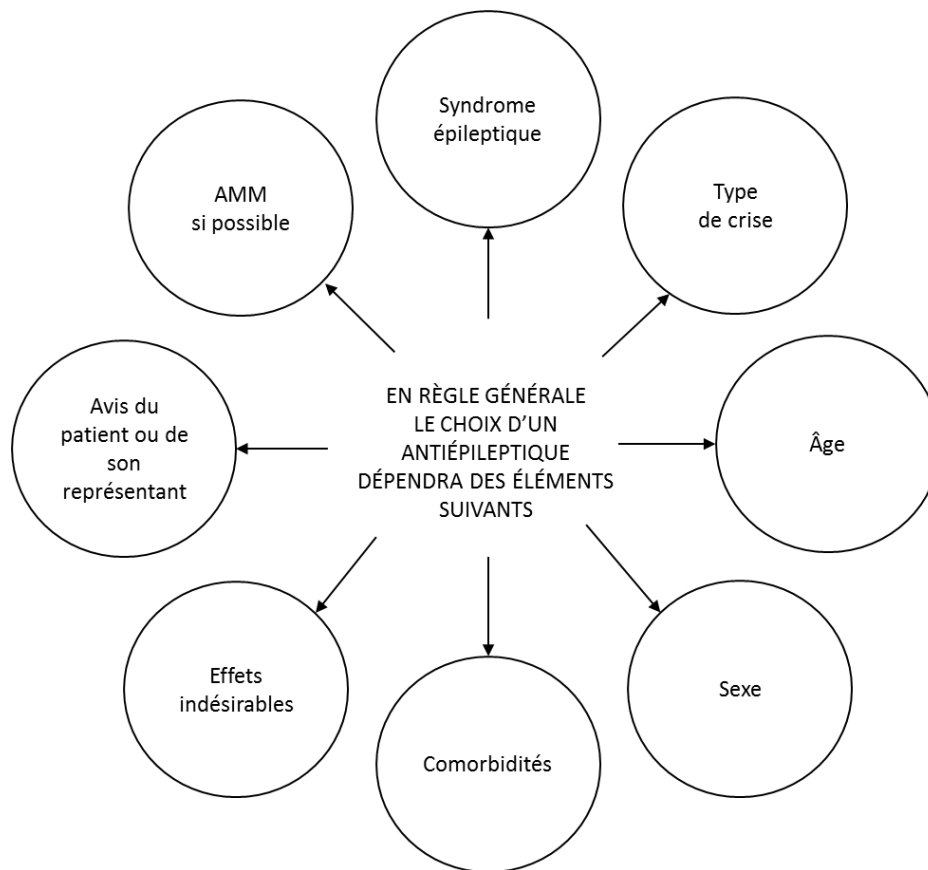
	Monothérapie		Association	
	Crises généralisées	Crises Focales	Crises généralisées	Crises focales
Carbamazépine	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Clobazam	--	--	> 2 ans	> 2 ans
Clonazepam	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Eslicarbazépine	--	> 18 ans	--	> 6 ans*
Ethosuximide	Dès la naissance	--	Dès la naissance	--
Gabapentine	--	> 12 ans	--	> 6 ans
Lacosamide	--	> 4 ans	--	> 4 ans
Lamotrigine	> 13 ans (> 2 ans pour les crises absences)	> 13 ans	> 2 ans	> 2 ans
Levetiracétam	--	> 16 ans	>12 ans	>1 mois
Oxcarbazépine	--	> 6 ans	--	> 6 ans
Perampanel	--	--	> 12 ans	> 12 ans
Phénobarbital	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Phénytoïne	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Prégabaline	--	--	--	> 18 ans
Topiramate	> 6 ans	> 6 ans	> 2 ans	> 2 ans
Valproate de sodium	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance	Dès la naissance
Vigabatrin	De 1 mois à 7 ans uniquement pour les spasmes			De 1 mois à 7 ans
Zonisamide	--	> 18 ans	--	> 6 ans

\* : voir l'AMM du produit

## AMM spécifiques Prescription par un spécialiste

Stiripentol	Dès la naissance pour les patients avec syndrome de Dravet, traités par valproate et clobazam
Felbamate	> 4 ans, en association dans le syndrome de Lennox Gastaut non contrôlé
Rufinamide	> 1 an, en association dans le syndrome de Lennox Gastaut non contrôlé
Cannabidiol	> 2ans, ATU nominative dans les syndromes de Lennox Gastaut et de Dravet

**3.4.2 Traitements selon le type de crises et/ou de syndrome identifié****Recommandation.****R67. Les éléments de choix d'un médicament antiépileptique sont présentés dans la figure ci-dessous.**



### ► Crises focales

Plusieurs essais thérapeutiques ont été réalisés et ont montré que de nombreux antiépileptiques avaient une efficacité sur la diminution du nombre de crises d'épilepsie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte ayant une épilepsie avec crises focales. Ces études n'ont pas permis de mettre en évidence de supériorité d'un traitement AE sur un autre dans les épilepsies focales (études comparant lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne et vigabatrin) (le bilan des évaluations de la Commission de la transparence pour les traitements anti-épileptiques est présenté dans le Tableau 17). Concernant les effets indésirables, ceux-ci étaient plus importants dans les groupes traités par phénytoïne et vigabatrin (44). Le profil de tolérance est meilleur pour la lamotrigine. Cependant, ce traitement AE peut être compliqué à mettre en place du fait de la lenteur de la titration.

L'*American Epilepsy Society* et l'*American Academy of Neurology* (169) recommandent l'utilisation de la lamotrigine en première intention dans les épilepsies focales nouvellement diagnostiquées.

Le lévétiracétam a été également étudié pour les épilepsies focales. Deux études de classe I n'ont pas permis de mettre en évidence de différence d'efficacité entre le lévétiracétam et la carbamazépine en termes d'efficacité sur la réduction du nombre de crises. Le lévétiracétam est également bien toléré aux doses habituellement utilisées (170-172).

L'*International League Against Epilepsy* (173) reprend les différents essais thérapeutiques permettant de classer le niveau de preuve des AE de première ligne dans les épilepsies focales de l'enfant et de l'adulte. Les médicaments AE ayant des niveaux de preuve A pour les épilepsies focales sont :

- pour l'adulte : la carbamazépine, le lévétiracétam, la phénytoïne et le zonisamide ;
- pour l'enfant : l'oxcarbazépine ;
- pour la personne âgée : la lamotrigine et la gabapentine.

Chez le nourrisson, les recommandations de l'ILAE concernant les crises focales sont de traiter en première intention par le lévétiracétam (49).

Les essais thérapeutiques montrent qu'il existe une efficacité dans les crises focales des traitements antiépileptiques suivants en bithérapie : lévétiracétam (174), prégabaline (175), zonisamide (176), perampanel (177), oxcarbazépine (178).

Une étude de classe II et deux études de classe III montrent une efficacité de la lacosamide en bithérapie pour les crises focales (172).

#### ► **Recommandation**

**Les traitements ayant fait preuve de leur efficacité et ayant l'AMM chez l'adulte sur le traitement des crises focales en monothérapie et/ou en bithérapie sont répertoriés dans le Tableau 5.**

**R68. Chez l'enfant, en l'absence de galénique adaptée ou d'études cliniques, des médicaments pourront être prescrits hors AMM, après avis d'un médecin formé à l'épilepsie de l'enfant. (AE)**

**Les méta-analyses et les AMM ne permettent pas de prioriser une molécule en particulier dans le traitement des crises focales de l'adulte et de l'enfant. Les études en cours en vie réelle devraient donner plus de précisions.**

#### ► **Crises généralisées**

L'ILAE recommande en première intention, dans les crises généralisées tonico-cloniques du nourrisson le lévétiracétam, le valproate de sodium, la lamotrigine, le clobazam ou le topiramate (49).

Le NICE recommande en première intention l'utilisation de lamotrigine ou de valproate de sodium dans les crises généralisées tonico-cloniques (44). Pour la population adulte, les études réalisées (classe II ou III) ne montraient pas de différence significative concernant le contrôle complet des crises entre la lamotrigine, le valproate de sodium, la carbamazépine, l'oxcarbazépine.

Il existe un consensus international sur la tendance qu'ont les traitements AE de la famille de la carbamazépine d'aggraver les crises qui peuvent être associées aux crises généralisées tonico-cloniques (absences et myoclonies). Bien qu'il existe des études de classe II ou III montrant l'efficacité de ces traitements dans les crises généralisées tonico-cloniques, cette classe médicamenteuse AE (carbamazépine, oxcarbazépine et eliscarbazépine) n'est recommandée qu'en seconde intention dans les crises généralisées tonico-cloniques (44).

Le topiramate a une bonne efficacité dans les crises généralisées tonico-cloniques, mais les effets secondaires, notamment cognitifs, sont plus importants que pour les autres traitements anti-épileptiques (166).

En cas de d'inefficacité des deux premières lignes de traitement, des études de classe II ont montré l'efficacité de la lamotrigine, du lévétiracétam, du clobazam et du topiramate en association dans les crises généralisées tonico-cloniques (44).

#### **Recommandation**

**Les traitements ayant fait preuve de leur efficacité sur le traitement des crises généralisées en monothérapie et/ou en bithérapie sont répertoriés dans le Tableau 5.**

#### ► **Épilepsie absence de l'enfant**

Les études concernant l'efficacité des traitements AE sur les absences épileptiques se sont basées uniquement sur les syndromes d'épilepsie absence.

Une étude de classe I (179) a comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi du valproate de sodium de sodium, de la lamotrigine et de l'éthosuximide chez 453 patients avec épilepsie absence de l'enfant. À long terme, les deux traitements les plus efficaces dans l'épilepsie absence de l'enfant sont le valproate de sodium et l'éthosuximide. Par ailleurs, les patients traités par valproate de sodium avaient une diminution statistiquement plus importante de leurs performances attentionnelles.

Les recommandations anglaises proposent en première intention un traitement par valproate de sodium ou par éthosuximide pour les épilepsies absences de l'enfant (44).

D'autres études de classe II ou III ont été réalisées dans le traitement des épilepsies absences de l'enfant. Elles montrent une efficacité relative des benzodiazépines, du topiramate et du lévétiracétam.

Les différents accords d'experts basés sur la pratique clinique suggèrent que la phénytoïne, la carbamazépine, la gabapentine, la prégabaline et le vigabatrin pouvaient aggraver les absences (44).

## Recommandations

### R69. Dans le cadre de l'épilepsie absence de l'enfant :

- **Le traitement de première intention est l'éthosuximide. (Grade B) ;**
- **En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance de l'éthosuximide, le traitement de deuxième intention est une monothérapie par valproate de sodium, quel que soit le sexe de l'enfant (Grade B) ;**
- **Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler complètement les absences épileptiques, une 3<sup>e</sup> monothérapie ou une bithérapie sera instaurée. Les traitements en association sont à choisir parmi l'éthosuximide, le valproate de sodium et la lamotrigine (Grade B) ;**
- **Si la première bithérapie n'est pas efficace ou mal tolérée, le patient doit être adressé à un centre expert (AE) ;**
- **Les traitements aggravant les crises absences sont la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, la prégabaline et le vigabatrin. (AE)**

#### ► **Épilepsie à pointes centro-temporales (EPCT), syndrome de Panayiotopoulos**

Les épilepsies focales sont des épilepsies avec des crises peu fréquentes en règle générale. Les épilepsies à pointes centro-temporales se manifestent par des crises focales possiblement secondairement généralisées au réveil ou à l'endormissement. Ces crises sont donc peu à risque de traumatisme chez les patients. De plus, ces épilepsies focales sont limitées dans le temps avec un arrêt prévisible à la puberté. Les effets cognitifs à long terme sont insuffisamment étudiés, même s'il semble exister des troubles cognitifs (attention et concentration) et des capacités sociales.

Les recommandations d'un groupe d'experts internationaux sont, en fonction de l'avis de la famille et du patient, de ne pas traiter en première intention ces épilepsies focales idiopathiques afin d'éviter les effets cognitifs dus aux traitements AE (180).

Les épilepsies focales à type d'EPCT ou de syndrome de Panayiotopoulos sont des épilepsies en règle générale pharmaco-sensibles. Un seul essai randomisé de classe I a été effectué et comparait le sulthiame à un placebo. Cet essai a mis en évidence une supériorité du sulthiame dans le contrôle des crises de ces épilepsies. Cependant, du fait de la moindre disponibilité de ce traitement, celui-ci n'est pas indiqué en première intention (44, 181).

Les traitements efficaces pour ces épilepsies sont nombreux. Carbamazépine, lamotrigine, valproate de sodium, levetiracetam ont montré, dans des études de faible niveau de preuve, leur efficacité dans le contrôle des crises des épilepsies focales idiopathiques (44, 49).

## Recommandations

**R70. En fonction du nombre de crises d'épilepsie de l'enfant ou de l'adolescent, il est possible de ne pas traiter les épilepsies focales telles que l'EPCT ou le syndrome de Panayiotopoulos. (AE)**

Les traitements ayant fait preuve de leur efficacité sur le traitement des crises focales en monothérapie et/ou en bithérapie sont répertoriés dans le Tableau 5.

**R71. En cas de pharmacorésistance, le diagnostic d'EPCT ou de syndrome de Panayiotopoulos doit être remis en cause. (AE)**

- ▶ **Épilepsies généralisées idiopathiques, épilepsie myoclonique juvénile, épilepsies absences de l'enfant et de l'adolescent**

## Épilepsie avec crises généralisées uniquement

L'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics* et le NICE recommandent en première intention le valproate de sodium, la lamotrigine ou le lévétiracétam dans les épilepsies généralisées idiopathiques avec crises généralisées uniquement (44, 49). Un essai de niveau II comparant l'efficacité entre le valproate de sodium et la lamotrigine ne permettait pas de mettre en évidence de différence significative sur le contrôle des crises généralisées tonico-clonique. Une étude *versus* placebo, randomisée, contrôlée, en double aveugle de haut niveau de preuve a permis de montrer une supériorité du lévétiracétam sur le placebo dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques. Cette étude sur 229 patients a montré une réponse d'environ 70 % des patients (enfants et adultes) traités par lévétiracétam contre 45 % des patients traités par placebo (182).

Le topiramate a également été étudié dans un essai de bonne qualité, *versus* placebo. Du fait des effets indésirables cognitifs du topiramate, notamment sur les fonctions verbales, ce traitement n'est pas à introduire en première intention (183).

Les différents accords d'experts basés sur la pratique clinique suggèrent que certains traitements antiépileptiques (carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phénytoin, pregabalin, tiagabine ou vigabatrine) sont susceptibles d'aggraver certaines crises associées aux crises généralisées tonico-cloniques (44).

## Épilepsie myoclonique juvénile

Un *workshop* international effectué en 2011 a permis de dégager un consensus concernant le traitement et les mesures associées nécessaires à la prise en charge des patients avec épilepsie myoclonique juvénile (EMJ). Les recommandations tirées de ce *workshop* insistent sur la nécessité d'une hygiène de vie correcte et régulière. Il est recommandé de limiter la dette de sommeil et la consommation d'alcool afin de diminuer la fréquence des crises tonico-cloniques généralisées. Les traitements de première intention sont soit le valproate de sodium chez les patients de sexe masculin, soit la lamotrigine ou le lévétiracétam pour l'ensemble des patients avec EMJ (184).

Une étude en ouvert, de faible niveau de preuve (33 patients), comparant la tolérance du traitement dans les EMJ entre le valproate de sodium et le topiramate, n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le contrôle des crises, mais a retrouvé une proportion d'effets secondaires modérés à sévères plus importante dans le groupe valproate de sodium (10/17 (prise de poids, tremblement, chute de cheveux) *versus* 1/16 (anorexie)) (185).

Différents accords d'experts basés sur la pratique clinique suggèrent que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la prégabaline et le vigabatrin pouvaient aggraver les épilepsies myocloniques juvéniles (44).



## Épilepsies absences de l'adolescent

Aucune étude de classe I n'a été réalisée pour les patients avec épilepsie absence de l'adolescent. Il existe un risque de crise généralisée tonico-clonique chez ces patients. Le traitement de première intention est le valproate de sodium ou la lamotrigine, qui sont efficaces dans les absences et les crises généralisées tonico-cloniques (44).

### Recommandations EGI, EMJ et EAA

**R72. Le traitement doit être proposé dès le diagnostic, sans attendre la survenue ou la récurrence d'une crise tonico-clonique généralisée. (AE)**

**Les traitements ayant fait preuve de leur efficacité sur les crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie et/ou en bithérapie sont répertoriés dans le Tableau 5.**

**Les méta-analyses et les AMM ne permettent pas de prioriser une molécule en particulier dans le traitement des EGI, EMJ et EAA.**

**R73. Concernant les EGI ou les EMJ (AE) :**

- **Le traitement de première intention sera le valproate de sodium chez le garçon, et quel que soit le sexe du patient la lamotrigine ou le lévétiracétam ;**
- **En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du traitement de première intention, le traitement de seconde intention sera une deuxième monothérapie parmi les traitements de première intention.**
- **Si cette deuxième monothérapie ne permet pas un contrôle optimal des crises, il est nécessaire de prescrire une bithérapie parmi les traitements ayant fait preuve de leur efficacité dans le contrôle des crises généralisées (lévétiracétam, lamotrigine, valproate de sodium, perampandol, topiramate, par exemple).**
- **En cas d'inefficacité des premières lignes de traitement ou de crises généralisées fréquentes, on pourra prescrire du valproate de sodium chez la fille après lui avoir donné les informations nécessaires concernant la contraception orale et la grossesse.**

**R74. Concernant l'EAA (AE) :**

- **Le traitement de première intention de l'EAA est soit la lamotrigine quel que soit le sexe du patient, soit le valproate de sodium chez le garçon.**
- **L'éthosuximide n'est pas indiqué en monothérapie dans cette épilepsie car il n'est pas efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées.**
- **En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du traitement de première intention, le traitement de seconde intention est une deuxième monothérapie parmi les deux traitements de première intention.**
- **Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler les crises convulsives généralisées tonico-cloniques associées aux absences, il est nécessaire de prescrire une bithérapie associant en priorité le valproate de sodium et la lamotrigine ou encore le lévétiracétam.**
- **Si la deuxième monothérapie ne permet pas de contrôler les absences, mais contrôle les crises convulsives généralisées tonico-cloniques, il est nécessaire de prescrire une bithérapie associant en priorité le traitement ayant permis le contrôle des crises généralisées tonico-cloniques avec l'éthosuximide.**
- **En cas d'inefficacité des premières lignes de traitement ou de crises généralisées fréquentes, on pourra prescrire du valproate de sodium chez la fille après lui avoir donné les informations nécessaires concernant la contraception orale et la grossesse.**

**R75. Si la première bithérapie n'est pas efficace ou mal tolérée, le patient doit être adressé à un centre expert. (AE)**

### ► **Syndrome de West**

La prise en charge du syndrome de West nécessite, du fait de la rareté et de la gravité de cette épilepsie, une habitude du maniement des thérapeutiques spécifiques aux spasmes épileptiques et de leurs effets indésirables propres. De ce fait, il semble important que les spasmes infantiles soient pris en charge par une équipe de référence (44).

Les spasmes infantiles sont une urgence épileptologique, nécessitant la mise en place d'un traitement adapté le plus rapidement possible, afin de limiter la perte des fonctions cognitives, liées à la présence des spasmes (88). Une méta-analyse réalisée en 2015 montrait que le pronostic cognitif était corrélé à la durée d'évolution des spasmes infantiles, renforçant l'urgence du traitement de ce type d'épilepsie (186).

Une étude récente a été menée par le groupe ICISS (*International Collaborative Infantile Spasms Study*). Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en ouvert multicentrique sur 377 enfants, comparant le traitement par corticothérapie seule et corticothérapie associée à du vigabatrin. Le devenir cognitif de ces enfants ne différait pas à 18 mois d'évolution. En revanche, les enfants traités par bithérapie d'emblée étaient libres de spasmes avant les enfants traités uniquement par corticothérapie (187).

Un essai contrôlé randomisé en simple aveugle comparant l'efficacité sur le contrôle des spasmes entre l'ACTH en intramusculaire et la corticothérapie *per os* (prednisone 40-60 mg/j). Mené sur 91 patients, cet essai montrait un taux plus important de rémission électro-clinique chez les patients traités par prednisone (188).

La *German-Speaking Society for Neuropediatrics* recommande en première intention soit l'ACTH, soit la prednisone, soit le vigabatrin dans le traitement des spasmes infantiles. Par ailleurs, elle rappelle la nécessité de traiter les spasmes infantiles le plus précocement possible, afin de limiter la perte des fonctions cognitives (88).

Les traitements antiépileptiques utilisés dans les spasmes (ACTH, prednisone, vigabatrin) ont des profils d'effets indésirables très différents. Les effets indésirables visuels du vigabatrin, lorsqu'il est utilisé sur une courte période, ne sont pas clairement étudiés et connus. L'ACTH est le médicament pour lequel l'hypertension artérielle est la plus importante, comparativement aux autres corticoïdes (44).

Dans une population pédiatrique de spasmes épileptiques dus à la sclérose tubéreuse de Bourneville, le vigabatrin permettait un meilleur contrôle des spasmes, comparativement à la prednisone (189).

Il n'existe pas d'étude montrant la supériorité dans le devenir à long terme d'une bithérapie, comparativement à une monothérapie. En revanche, devant la gravité de l'épilepsie, et l'urgence cognitive de la prise en charge, il est préférable de ne pas attendre le sevrage du premier traitement pour ajouter le deuxième. Pas de rationnel scientifique.

### **Recommandations**

**R76. Le traitement des spasmes infantiles doit être réalisé en coordination avec un centre expert. (AE)**

**R77. Un avis auprès d'un centre expert devra être pris rapidement après la confirmation du diagnostic de syndrome de West. (AE)**

### ► **Syndrome de Dravet**

**R.** Toute suspicion de syndrome de Dravet devra être adressée pour avis à un centre expert.

On suspecte un syndrome de Dravet devant des états de mal fébriles chez l'enfant âgé de moins d'1 an (début des crises entre 4 et 6 mois classiquement). Tout état de mal fébrile chez le moins de 9 mois, avec EEG et IRM cérébrale normaux, devra faire discuter la mise en place d'un traitement par valproate de sodium, quel que soit le sexe de l'enfant.

## Recommandations

**R78. Tout patient chez lequel on suspecte un diagnostic de syndrome de Dravet devra être adressé pour avis à un centre expert. (AE)**

### ► Crises myocloniques

L'ILAE définit comme possiblement efficaces les traitements suivants dans les épilepsies myocloniques du nourrisson (Grade C) : valproate de sodium, topiramate, lamotrigine et clonazépam (49).

Le clonazépam et le topiramate sont connus pour avoir des effets secondaires cognitifs plus importants que les autres traitements.

Une revue basée sur un accord d'experts internationaux recommandait en première intention le valproate de sodium chez les sujets masculins et le lévétiracétam ou lamotrigine chez les sujets féminins (184).

Dans le cas particulier de l'épilepsie myoclonique du nourrisson, il est recommandé d'utiliser en 1<sup>re</sup> intention le valproate de sodium, le lévétiracétam, la lamotrigine ou le topiramate (190).

## Recommandations

**R79. Les traitements ayant fait preuve de leur efficacité sur les crises myocloniques sont (AE) :**

- Le valproate de sodium ;
- La lamotrigine ;
- Le topiramate ;
- Le zonisamide ;
- Le lévétiracétam ;
- Le clonazepam ;
- Le clobazam.

**R80. Certains antiépileptiques aggravent les myoclonies et seront donc à proscrire dans ce type de crises tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, et le vigabatrin. (AE) La lamotrigine est susceptible d'aggraver certaines épilepsies myocloniques (dont le syndrome de Dravet).**

**R81. Dans le cas particulier de l'épilepsie myoclonique du nourrisson (anciennement dite épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson), il sera recommandé d'utiliser en 1<sup>ère</sup> intention le valproate de sodium, le lévétiracétam, la lamotrigine ou le topiramate. (AE)**

**R82. La prise en charge des épilepsies myocloniques doit se faire en coordination avec un centre expert. (AE)**

### 3.4.3 Traitements pharmacologiques associés

Une étude portant sur 90 enfants avec épilepsie traités par valproate de sodium ou lévétiracétam suggère que le dosage de vitamine D chez ces enfants était statistiquement plus bas que chez les enfants contrôles, sans différence significative en fonction du médicament AE utilisé (191).

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont connus pour abaisser la concentration sérique de vitamine D et plus de 50 % des patients adultes sous médicaments AE ont des troubles osseux associés, notamment liés à une déminéralisation osseuse (dans l'étude de Farhat *et al.* portant sur 42 adultes : 25/42 avaient une ostéopénie et 1/42 une ostéoporose) (192, 193).

Dans une revue récente portant sur neuf études étudiant l'effet des médicaments AE sur la minéralisation osseuse et ses complications, il semblerait que la supplémentation en vitamine D chez les patients (enfants et adultes) avec épilepsie serait bénéfique sur la minéralisation osseuse, sans que la dose optimale ait pu être mise en évidence (194).

Selon le guide médecin « Épilepsies graves » de la HAS en 2007, une vitaminothérapie (vitamine D) et un apport calcique sont indiqués dans le cas d'épilepsie grave chez les patients nécessitant une polythérapie, et en particulier chez ceux à mobilité réduite (12).

#### ► **Recommandations**

**R83. Chez tout patient sous traitement antiépileptique au long cours, quel que soit son âge et son sexe, une évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose doit être effectuée afin de mettre en place une démarche préventive au cas par cas, car il existe un risque de perturbation du métabolisme phosphocalcique et de déminéralisation osseuse. (AE)**

**R84. La supplémentation en vitamine D peut être indiquée chez l'enfant et l'adolescent pendant la période de croissance et chez tous les patients en fonction de l'état de santé, des traitements (interaction avec le métabolisme phosphocalcique), de l'exposition au soleil, de la pigmentation cutanée, en cas de vie en institution et chez les personnes à mobilité réduite. (AE)**

### **3.4.4 Traitements de recours relevant de centres experts**

- Stimulation du nerf vague.
- Régime cétogène.

#### ► **Recommandation**

**R85. L'indication d'une stimulation du nerf vague (VNS) est posée avec l'aval du centre expert mais le suivi peut être fait par un neurologue, un neuropédiatre ou un médecin formé à l'épileptologie et à l'utilisation de la VNS ou une infirmière clinicienne/IPA formée, ce qui simplifie le suivi des patients. (AE)**

## **3.5 Interventions non pharmacologiques et mesures d'accompagnement du patient**

### **3.5.1 Éducation thérapeutique du patient**

#### ► **Principes généraux de l'ETP**

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient 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 (195). Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris le soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et de comportements liés à la santé et à la maladie.

Chez les patients adultes avec épilepsie, une étude randomisée (196) sur 383 patients a montré que l'inclusion dans un programme d'éducation thérapeutique permettait une meilleure connaissance de l'épilepsie ( $p < 0,001$ ), une réduction de la fréquence des crises ( $p = 0,041$ ) et une plus grande satisfaction du traitement AE (meilleure tolérance et diminution des effets secondaires ( $p < 0,014$ )). Certains aspects n'étaient pas modifiés par le programme d'éducation thérapeutique comme la peur de faire une crise d'épilepsie ou les réductions d'activité (mobilité, loisirs).

Une étude randomisée menée chez 252 enfants (197) a également montré que l'inclusion dans un protocole d'éducation thérapeutique « active » vs « passive » permettait d'augmenter significativement les connaissances des enfants dans le groupe éducation thérapeutique active concernant la conduite à tenir en cas de crise, et l'absence de restriction de participation aux activités. Les enfants du groupe éducation thérapeutique « active » avaient une meilleure estime de soi, de meilleures compétences sociales et une amélioration comportementale.

Les parents participant au bras éducation thérapeutique « active » augmentaient significativement leurs connaissances concernant l'épilepsie et étaient significativement moins anxieux. En revanche, les parents du groupe éducation « active » étaient statistiquement moins bien informés concernant la conduite à tenir en cas de crise (198).

D'autres études ont montré que les programmes d'éducation thérapeutique permettaient une amélioration de la qualité de vie, tant chez les enfants avec épilepsie que chez leurs parents (199, 200), et de leur connaissance concernant l'épilepsie (201).

La HAS a émis des recommandations concernant l'éducation thérapeutique dans les maladies chroniques en 2007 (202).

Si la HAS ne décrit pas de programme d'éducation thérapeutique type, elle définit plusieurs grands principes. Tout programme d'éducation thérapeutique doit prendre en compte les compétences d'auto-soins (mettre en œuvre les modifications de son mode de vie, prévenir les complications évitables, faire face aux problèmes occasionnés par la maladie...) et les compétences d'adaptation (se connaître soi-même, avoir confiance en soi, gérer ses émotions et maîtriser son stress...).

L'éducation thérapeutique s'envisage dès l'annonce diagnostique, ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie chronique, pour le patient (enfant, adolescent, adulte) et ses proches.

La HAS a émis des recommandations en 2007 au sujet de l'éducation thérapeutique dans les épilepsies graves (202), en spécifiant que l'éducation thérapeutique débute dès l'annonce diagnostique, en s'assurant que le patient ait une bonne compréhension de sa maladie (selon ses capacités cognitives), ainsi que son entourage familial, social, médico-scolaire, auxiliaires de vie et médecins du travail. Ces derniers doivent maîtriser les gestes techniques à faire en urgence. Les points développés par la HAS concernant l'éducation thérapeutique dans les épilepsies graves sont les suivants :

- elle s'assortit d'une information sur la maladie, son traitement, ses conséquences et son retentissement sur la vie personnelle, familiale, scolaire ou professionnelle ;
- elle s'accompagne de conseils visant à permettre une insertion familiale, scolaire ou professionnelle la plus satisfaisante possible (éventualité de crises et conduite à tenir au domicile, à l'école, au travail ou dans un lieu public) ;
- chez l'adulte, elle comprend une information sur les contraintes légales : permis de conduire, certaines professions et possibilités de reclassement professionnel ;
- chez l'enfant, elle peut comprendre une information sur d'éventuelles adaptations et sur une réorientation scolaire ;
- elle doit aussi signaler les contre-indications, parfois temporaires, en fonction du type de syndrome épileptique (sport, baignade, médicament, stimulations lumineuses et jeux vidéo, privation de sommeil, etc.). Toutes ces informations sont à adapter à chaque cas ;
- le patient doit être informé des risques très importants liés à la prise d'alcool, qui est proconvulsivant. Le sevrage du patient doit être encouragé et accompagné. Si la consommation d'alcool ne peut être complètement arrêtée, elle doit rester modérée ;
- l'information porte aussi sur les effets indésirables possibles des traitements reçus par le patient, la planification des examens biologiques de routine ou de dépistage de complications éventuelles, et leurs résultats ;
- chez les adolescentes et les femmes en âge de procréer, l'information porte sur les risques inhérents à la grossesse et sur la contraception (*cf.* 3. Suivi, grossesse et allaitement).

### ► Méthodes

Il ne semble pas exister dans la littérature de méthode plus efficace qu'une autre concernant l'éducation thérapeutique et une approche multimodale semble être celle qui pourrait être la plus efficace (44, 202). Les recommandations de la HAS concernant l'éducation thérapeutique dans les maladies chroniques ne donnent pas de méthodes type, mais plutôt le contenu nécessaire à tout programme d'éducation thérapeutique (202).

### ► Acteurs

L'ensemble de l'équipe soignante a un devoir d'information et d'éducation concernant la pathologie épileptique. Cette information (et éducation) doit comporter systématiquement un axe concernant la nécessité de la prise régulière des traitements antiépileptiques et également l'évolution de la maladie prévisible, si elle est connue. Cette information permet de limiter la stigmatisation des patients avec épilepsie, et permet une meilleure estime de soi.

Dans certains pays de l'Union européenne (Angleterre, Irlande...), il existe des infirmier(e)s spécialisé(e)s en épileptologie, qui réalisent une grande partie de l'éducation thérapeutique. Ces infirmier(e)s spécialisé(e)s en épilepsie permettent, outre l'éducation thérapeutique, de mesurer l'impact de la mise en place d'un nouveau traitement antiépileptique, de contrôler l'existence ou non d'effets indésirables importants, et de répondre aux questions des patients avec épilepsie, et/ou sa famille ou ses proches, ne nécessitant pas d'avis médical de première ligne (203).

Une étude a montré que les infirmier(e)s spécialisé(e)s en épileptologie permettaient, dans une population d'adultes avec épilepsie, d'avoir une meilleure connaissance de leur maladie et une plus grande satisfaction des patients avec épilepsie (204).

En France, les infirmières spécialisées cliniciennes (ISC) et/ou infirmières de pratiques avancées (IPA) ont un rôle nouveau dans le suivi au long cours du patient et ce, dès l'annonce du diagnostic. Elles interviennent en éducation thérapeutique sur la connaissance de la maladie, des examens, du traitement, la gestion des situations à risque et la vie quotidienne. Elles interviennent également, en complémentarité et en coordination avec les médecins spécialistes, dans la gestion du traitement au cours de situations spécifiques ponctuelles (oubli du traitement, recrudescence de crises, effets secondaires) et dans le lien entre secteur médical et médico-social/social (205, 206).

### ► Recommandations

**R86. Chaque patient avec épilepsie et/ou sa famille ou ses proches doit être informé et pouvoir avoir accès à un programme d'éducation thérapeutique spécifique auprès de personnes formées dans l'éducation thérapeutique. (AE)**

**R87. Tout soignant, participant à la prise en charge d'un patient avec épilepsie a un rôle d'écoute de ses questionnements sur sa maladie. Il doit savoir orienter le patient vers un programme d'éducation thérapeutique chaque fois que cela est utile. (AE)**

**R88. Les programmes d'éducation thérapeutique doivent prendre en compte les compétences d'auto-soins et d'adaptation du patient et/ou de sa famille. (AE)**

**R89. Il est recommandé de développer l'éducation thérapeutique du patient avec des infirmières cliniciennes formées / infirmières de pratique avancée. (AE)**

## 3.5.2 Prise en charge psychiatrique et psychologique

L'*International League Against Epilepsy* a émis des recommandations concernant l'évaluation et la prise en charge psychologique des patients avec épilepsie (207). Les objectifs de l'évaluation et de la prise en charge sont d'améliorer la qualité de vie des patients avec épilepsie et de leurs proches, ainsi que les comorbidités.

Les patients avec épilepsie (enfants et adultes) ont une moins bonne qualité de vie que les patients avec une autre pathologie chronique, les causes étant le plus souvent multifactorielles (comorbidités psychiatriques, sociales, persistance des crises, nombre de traitement AE, effets secondaires des traitements).

Dans les recommandations de l'*International League Against Epilepsy*, les « prises en charge psychologiques » ne comprennent pas que les prises en charge psychothérapeutiques, mais également les mesures d'éducation thérapeutique, d'autogestion et/ou de gestion systématique et familiale ; ces différentes mesures pouvant être utilisées seules ou en association (Tableau 6).

**Tableau 6. Prise en charge psychologique selon l'International League Against Epilepsy, 2018 (207)**

Intervention	Objectif	Type d'intervention
<b>Prise en charge psychologique</b>	Réduire les symptômes du syndrome anxio-dépressif	- TCC - Thérapies comportementales
	Améliorer l'observance et l'adhésion aux traitements	- Entretiens motivationnels - « <i>Acceptance and commitment therapy</i> »
<b>Autogestion/gestion familiale</b>	Mettre en place des actions (individuelles, familiales ou sociales) permettant la réduction des crises ou l'amélioration du bien-être de la personne avec des crises d'épilepsie	- Thérapies cognitivo-comportementales - Entretiens motivationnels - Thérapie familiale
<b>Amélioration de l'observance et de l'adhésion au traitement</b>	Améliorer l'adhésion aux traitements	- Résolution de problème
	Optimiser le schéma thérapeutique (dose, horaires des prises...)	- Entretiens motivationnels - Thérapie familiale
<b>Interventions éducatives</b>	Améliorer la connaissance de l'épilepsie et de ses traitements, ou le fonctionnement du cerveau	- Éducation thérapeutique

### ► Repérage des patients candidats à la prise en charge psychologique

L'*International League Against Epilepsy* (207) recommande un dépistage systématique du retentissement psychologique de l'épilepsie pour l'ensemble des patients (épilepsie nouvellement diagnostiquée ou non). Le dépistage doit se faire en utilisant des outils validés. Les outils validés en langue française et recommandés par la Ligue internationale contre l'épilepsie sont par exemple :

- le *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy* (NDDI-E) chez l'adulte, le *Neurological Disorders Depression Inventory-Epilepsy for Youth* (NDDI-E-Y) chez l'adolescent ;
- les échelles de qualité de vie liée à la santé chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte (PedsQL Epilepsy module ; QLCE-Q ; QOLIE-89 ; QOLIE-10 ; QOLIE-31 ; QOLIE-89) ;
- les questionnaires d'effets indésirables ;
- questionnaire l'épilepsie au quotidien.

Un dépistage systématique clinique concernant les aspects psychologiques (effets secondaires des traitements AE et de la qualité de vie liée à la santé) est recommandé au moment du diagnostic de l'épilepsie, après et avant chaque changement de traitement AE et au moins tous les ans chez les patients stables sur le plan de l'épilepsie et des traitements AE.

Si le dépistage identifie des troubles importants dans le fonctionnement psychologique du patient avec épilepsie, il est nécessaire que celui-ci puisse avoir accès à une évaluation psychologique ainsi qu'à une prise en charge auprès d'un professionnel spécialisé.

### ► Psychothérapie

Concernant les symptômes dépressifs liés à l'épilepsie, des études de niveau I ou II ont mis en évidence une amélioration de la symptomatologie dépressive et des idées suicidaires à la suite d'une

prise en charge psychothérapeutique. Les techniques psychothérapeutiques utilisées dans ces essais étaient principalement des thérapies comportementales et des *skills-based interventions*.

Chez l'enfant avec épilepsie, il existe trop peu d'études concernant la prise en charge des symptômes dépressifs des enfants. Les recommandations de l'*International League Against Epilepsy* (207) se basent donc sur les essais concernant des enfants sans épilepsie. La prise en charge des symptômes dépressifs de l'enfant n'est pas dissociable d'une prise en charge systémique (familiale), du fait de l'implication importante des parents et de la famille dans la vie quotidienne des enfants avec épilepsie. Les symptômes au premier plan sont les symptômes cognitifs (ralentissement...) plutôt que les troubles de l'humeur. La seule technique psychothérapeutique citée par l'*International League Against Epilepsy* pour la prise en charge des symptômes dépressifs de l'enfant avec épilepsie est la thérapie cognitivo-comportementale.

Dans un autre article, l'*International League Against Epilepsy* (166) recommande l'utilisation d'antidépresseurs (inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, fluoxétine ou setraline) dans les syndromes dépressifs modérés à sévères des enfants et adolescents avec épilepsie. Ces recommandations se basent sur une étude en ouvert non contrôlée portant sur 36 patients âgés de 6 à 17 ans. Ceux-ci avaient tous eu une amélioration de la symptomatologie dépressive après traitement psychotrope. Deux avaient eu un déséquilibre de leur épilepsie (208).

L'anxiété est également un symptôme fréquemment rencontré chez les adolescents et les adultes avec épilepsie. L'anxiété « inter-ictale » est liée à la crainte de faire une crise d'épilepsie et également aux conséquences potentielles de la maladie épileptique (psychosociales, physiques...). Différentes techniques (méthodes) psychothérapeutiques ont été étudiées. Celle pour laquelle le niveau de preuve est le plus élevé est un essai étudiant la mise en place d'un protocole d'exercice de méditation en pleine conscience (209). Des traitements médicamenteux peuvent être prescrits en association avec les techniques non médicamenteuses de prise en charge de l'anxiété. Chez l'adulte, plusieurs études de niveau II ont montré une efficacité à court et long terme sur l'anxiété généralisée de l'utilisation de la prégabaline. Ce médicament permettrait également de diminuer les symptômes dépressifs des patients avec épilepsie et anxiété généralisée (210).

Les enfants développent souvent une anxiété concernant la survenue de crises d'épilepsie en rapport à l'anxiété parentale, existante dès la survenue de la première crise. La prise en charge psychothérapeutique chez l'enfant doit avoir comme double objectif de diminuer l'anxiété de l'enfant et des parents.

### ► **Recommandations**

**R90. Un dépistage systématique clinique, concernant les symptômes psychiatriques (troubles anxieux, dépression, troubles psychotiques, effets indésirables des traitements antiépileptiques), les aspects psychologiques et l'impact de la maladie sur la qualité de vie, est recommandé au moment du diagnostic de l'épilepsie, après et avant chaque changement de traitement antiépileptique et au moins une fois par an chez les patients stables sur le plan de l'épilepsie et sans modification de leur traitement antiépileptique. Des échelles validées peuvent aider au dépistage en complément de l'entretien clinique. (AE)**

**R91. Si des symptômes psychiatriques sont dépistés, il est indispensable que le patient adhère à la démarche et qu'il puisse avoir accès à une évaluation psychiatrique ainsi qu'une prise en charge auprès d'un professionnel spécialisé. (AE)**

**R92. Une évaluation psychiatrique et une prise en charge adaptée, psychothérapeutique ou pharmacologique, devrait être proposée pour tout événement de vie stressant avec des conséquences personnelles, familiales, sociales ou professionnelles. (AE)**

**R93. Les patients et/ou leur famille doivent pouvoir accéder à une évaluation médicale, et une prise en charge psychothérapeutique ou pharmacologique auprès d'un professionnel ayant des connaissances dans le champ de l'épilepsie. (AE)**



**R94. Les psychothérapies n'ont pas pour objectif premier la réduction des crises d'épilepsie, mais une amélioration des difficultés psychologiques ou des symptômes psychiatriques. (AE)**

### **3.5.3 Neurofeedback et méditation pleine conscience (*mindfulness*)**

Le *neurofeedback* (ou *biofeedback EEG*) utilise des méthodes comportementales contrôlées dans l'objectif de moduler l'activité neurophysiologique (211).

Peu d'études ont été menées concernant l'efficacité du *neurofeedback* sur l'équilibre des crises. Plusieurs études sur des petits nombres de patients adultes avec épilepsie pharmaco-résistante ont montré une réduction du nombre de crises après prise en charge par *neurofeedback* (réduction des crises dans 45 à 50 % des cas à 3 mois de la prise en charge par *biofeedback*) avec un degré de corrélation entre les performances à la rééducation *biofeedback*) et le contrôle des crises ( $\rho = 0,736$ ) (211, 212).

Des méta-analyses ont également été menées sur l'intérêt du *neurofeedback* dans le traitement des épilepsies. Dans celles-ci, même si les études collectées étaient de faible niveau de preuve, il a été retrouvé une diminution de plus de 30 % des crises chez 82 % des participants, et une réduction moyenne du nombre de crises de plus de 50 %. Cinq pour cent des patients initialement pharmaco-résistants étaient libres de crises après prise en charge par *neurofeedback* (213, 214).

Aucune étude n'a été effectuée chez l'enfant à notre connaissance.

#### **► Recommandations**

**Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour rédiger des recommandations chez la personne ayant une épilepsie. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les indications respectives des différentes modalités d'intervention.**

## **3.6 Accompagnement médico-social**

### **3.6.1 Handicap/MDPH**

Les études de cohortes sur le pronostic à long terme des patients avec épilepsie (135) montrent qu'il existe de nombreux facteurs de risque de mauvais pronostic évolutif : parmi ceux-ci, les déficiences intellectuelles ou les déficits neurologiques, les causes symptomatiques d'épilepsie, le début précoce de la maladie (durant la petite enfance ou l'adolescence) et la fréquence des crises d'épilepsie élevée en début de maladie. Chez les patients avec épilepsie, même lorsque l'épilepsie est isolée, il existe un fort risque de handicap social, professionnel et psychoaffectif. Ces difficultés sont également retrouvées chez les patients ayant eu une épilepsie en rémission sans traitement.

Un des objectifs de la prise en charge des patients avec épilepsie est de permettre d'augmenter la participation des patients avec épilepsie aux activités sociales normales. Ceci passe par les aides nécessaires pour répondre aux besoins en termes d'autonomie, de participation sociale et de déplacements.

En fonction du diagnostic épileptologique et des comorbidités, le patient doit pouvoir, dans son parcours scolaire et professionnel, bénéficier d'aides (humaines et/ou financières) adaptées (Annexe 5).

Selon la définition de l'OMS, le handicap est un phénomène complexe qui découle de l'interaction entre les caractéristiques corporelles d'une personne et les caractéristiques de la société où elle vit. Pour surmonter les difficultés auxquelles les personnes handicapées sont confrontées, des interventions destinées à lever les obstacles environnementaux et sociaux sont nécessaires (<https://www.who.int/topics/disabilities/fr/>).

L'épilepsie est source de handicaps multiples, pour certains, transitoires, en lien avec les manifestations critiques *per se* et l'état post critique et, pour d'autres, permanents, en lien avec les restrictions d'activités permanentes qu'ils peuvent occasionner (permis de conduire), leur étiologie, et les troubles associés aux épilepsies (troubles psychiques, troubles neuro-psychologiques...).

La notion de handicap dans l'épilepsie est complexe en raison de son caractère multifactoriel, souvent invisible, et de la moindre perception des patients des incapacités occasionnées par l'épilepsie et/ou ses troubles associés (215).

Le caractère complexe des handicaps générés par les épilepsies nécessite souvent une pluralité d'actions sanitaires et médico-sociales.

En France, les outils médico-sociaux de premier recours dans un contexte de handicap lié à l'épilepsie sont :

- la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) apparaît comme le recours de choix pour les questions de handicap. La MDPH a une mission d'accueil, d'information, d'accompagnement et de conseil des personnes handicapées et de leur famille, ainsi que de sensibilisation des citoyens au handicap. Chaque MDPH met en place une équipe pluridisciplinaire qui évalue les besoins de la personne handicapée et une commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) qui prend les décisions relatives à l'ensemble des droits de la personne dans son champ de compétences (définition du site de la CNSA). Cependant, les disparités de fonctionnement et de moyens des MDPH sur le territoire et leur manque de connaissances spécifiques quant à certaines pathologies responsables de situations complexes telles que l'épilepsie, malgré les outils d'aide développés (dossier technique CNSA), ne leur permettent pas toujours de remplir les missions alléguées ci-dessus ;
- les assistant(e)s sociaux(les) de secteur déployé(e)s sur tout le territoire peuvent guider le patient dans ses démarches, notamment auprès de la MDPH ;
- certains dispositifs expérimentaux locaux déployés par des associations de patients, des associations d'aide aux personnes handicapées peuvent parfois constituer des ressources. L'épilepsie est une maladie chronique source de handicaps et de situations complexes. Les besoins exprimés par le patient et/ou ses aidants apparaissent souvent multiples : sanitaires, sociaux, médico-sociaux.

Les recommandations de bonnes pratiques professionnelles pour les pratiques de coopération et de coordination du parcours de la personne en situation de handicap de l'Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux parues en 2018 sont (216) :

- la participation de la personne et de son entourage ;
- la formation et l'interconnaissance des acteurs du dispositif ressource ;
- l'utilisation des ressources du droit commun ;
- le soutien aux professionnels ;
- la mutualisation des expériences et des moyens ;
- la transmission des informations.

Pour les patients salariés, le médecin du travail est le professionnel de santé référent pour toute question relative à l'emploi. Il assure les missions qui lui sont dévolues dans les conditions d'indépendance professionnelle définies et garanties par la loi (article L. 4623-8 du Code du travail). Lui seul est susceptible de proposer un aménagement du poste de travail, technique ou organisationnel (article L. 4624-3 du Code du travail).

### ► **Recommandations**

**R95. En cas de handicap avéré ou probable, il est nécessaire de soutenir le patient dans la construction de son parcours de santé. (AE)**

**R96. Il est recommandé de s'inscrire dans le parcours de santé du patient et développer la culture du travail collaboratif entre acteurs sociaux/médico sociaux et sanitaires avec le patient et la culture du « décloisonnement » et de l'échange d'informations utiles. (AE)**

**R97. Il est recommandé de soutenir le patient dans la construction de son parcours de santé, co-construit avec lui à partir des besoins exprimés par le patient ou exprimés ou repérés par ses aidants familiaux. (AE)**

**R98. Il est recommandé d'utiliser les outils et organisations mis à disposition par le législateur pour un partage d'informations et la coordination d'interventions entre les différents acteurs du parcours de santé : par exemple : équipe de soins primaires (loi 26 janvier 2016), dossier médical partagé, plan personnalisé de coordination en santé, communauté professionnelle territoriale de santé. (AE)**

**R99. Toute personne accompagnant une personne avec épilepsie et faisant partie de l'équipe de soins désigné par le patient et/ou ses représentants légaux doit pouvoir bénéficier d'une information claire et adaptée concernant l'épilepsie du patient accompagné (manifestations observées habituelles en cours de crise, conduite à tenir en cas de crise, conduite à tenir en post-critique, etc.). (AE)**

**R100. Il est recommandé de faciliter et optimiser l'évaluation des besoins humains et techniques dans les contextes d'épilepsies sévères sous l'égide d'un médecin connaissant le patient et son épilepsie. (AE)**

**R1101. La coordination du parcours de santé doit intégrer un relais de proximité (gestionnaire de parcours tel que défini dans les textes réglementaires), identifié par le patient, ses aidants et les différents acteurs du parcours de santé. Ce relais pourra aider le patient à coordonner son parcours de santé (assistante sociale de secteur, SAVS (Service d'Accompagnement à la Vie Sociale), SAMSAH (Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés), équipe mobile épilepsie, etc.). (AE)**

**R102. L'équipe de neurologie, le médecin traitant, le médecin du travail et, si besoin, une consultation dédiée « Epilepsie et emploi » peuvent aider et accompagner le retour ou le maintien dans l'emploi en mettant en œuvre un projet professionnel compatible avec les souhaits et les possibilités du patient, en mobilisant les professionnels du secteur (médecin du travail, Cap emploi, organismes d'insertion professionnelle) et des outils spécifiques (Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), consultations épilepsie et travail, bilan neuropsychologique à visée professionnelle). (AE)**

**R103. Il est recommandé de faciliter et accompagner l'inclusion et l'orientation scolaire en mettant en œuvre un projet compatible avec les souhaits et les possibilités du jeune patient (site « tous à l'école », information grand public sur épilepsie, consultation médecine scolaire et épilepsie, projet d'accueil individualisé (PAI) / projet personnalisé de scolarisation (PPS), unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS), services d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD), institut médico-éducatif (IME), centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP), centre médico-psychologique (CMP), centre médico-psycho-pédagogique (CMPP). (AE)**

**R104. Il est recommandé de faciliter et accompagner l'inclusion en crèche. (AE)**

## **3.7 Suivi d'un patient ayant une épilepsie**

### **3.7.1 Surveillance clinique**

Les recommandations du NICE (44) préconisent une surveillance clinique, au moins annuelle, concernant l'évolution générale du patient avec épilepsie, et des traitements antiépileptiques à chaque consultation de suivi d'épileptologie. Les items à relever en priorité concernant les traitements AE sont :

- la présence/persistance de crises ;
- la compréhension de la nécessité de prendre le traitement et la *compliance* ;
- les effets secondaires du traitement dans différents domaines de la vie : social, professionnel, scolaire, psycho-affectif, cognitif.

L'adhésion thérapeutique permet de limiter les sevrages effectués par les patients ou leur famille de leur propre initiative. Il est clairement établi qu'un sevrage brutal et non contrôlé en médicament AE est une période à risque de crise généralisée tonico-clonique et/ou d'état de mal. De ce fait, il est primordial de favoriser la bonne observance des patients concernant leur traitement antiépileptique.

Le premier axe d'intervention pour augmenter l'observance du traitement est l'éducation thérapeutique, quel que soit le moyen utilisé : en effet, une revue de la littérature effectuée en 2017 ne retrouve pas de différence entre les entretiens motivationnels répétés, et les aides personnalisées à la planification de la prise de traitement sur l'adhésion du patient à son traitement (population adulte) (217).

Même si aucune littérature n'est disponible concernant l'épilepsie, des études menées sur plusieurs pathologies chroniques ont montré que l'observance du traitement est meilleure si le nombre de prises médicamenteuses par jour est réduite (163, 164). La période la plus à risque d'arrêt volontaire de traitement dans les pathologies chroniques est surtout la période d'initiation d'un nouveau traitement.

Les facteurs favorisant une bonne observance du traitement ont été clairement identifiés chez les patients avec épilepsie. Parmi ces facteurs, certains ne sont pas modifiables, comme l'âge compris entre 19 ans et 60 ans.

Les facteurs modifiables sont, comme le nombre de prises médicamenteuses par jour (plus le nombre de médicaments est grand, moins l'observance est bonne), l'éducation thérapeutique et la conscience qu'une bonne observance est importante pour rester en bonne santé, et les risques encourus si l'observance du traitement n'est pas optimale. Le dernier élément permettant de réduire la mauvaise observance du traitement, est de limiter la stigmatisation des patients avec épilepsie, en informant et en éduquant l'ensemble des aidants, et des personnes de l'entourage du malade (enseignants, adultes responsables, milieux professionnel, aidant).

### ► **Recommandations**

**R105. L'évolution globale du patient avec épilepsie, l'efficacité et les effets indésirables des traitements antiépileptiques doivent être évalués à chaque consultation et au moins une fois par an par un médecin. Il s'agit de consultations longues. En cas de besoin, un suivi complémentaire par une infirmière spécialisée peut être proposé. La surveillance porte sur (AE) :**

- **Le développement psychomoteur de l'enfant et les apprentissages ;**
- **L'état nutritionnel et les mensurations : poids, taille, (suivi de la courbe de croissance chez l'enfant, périmètre crânien) ;**
- **La présence/persistance de crises ;**
- **L'observance du traitement et l'adhésion thérapeutique de l'aidant ;**
- **Les comorbidités fréquemment rencontrées : syndrome anxieux, dépression, risque suicidaire, troubles de l'attention (cf paragraphe spécifique) et troubles neurodéveloppementaux, troubles cognitifs ;**
- **Les répercussions de l'épilepsie ;**
- **Les effets indésirables potentiellement liés au traitement de l'épilepsie.**

**R106. Tout effet indésirable des antiépileptiques (y compris des malformations) doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV). (AE)**

**R107. Les traitements et leurs indications doivent être régulièrement réévalués, pour s'assurer que les patients avec épilepsie ne sont pas traités de façon prolongée avec un traitement inutile, inefficace, mal toléré ou avec un dosage incorrect (sur ou sous-dosage). (AE)**

**R108. Il est recommandé d'utiliser des outils du type calendrier de suivi de la crise. (AE)**

**R109. L'observance du traitement et l'adhésion thérapeutique pourraient être améliorées par (AE) :**

- **L'éducation thérapeutique des patients et de leur famille ;**
- **L'utilisation de schémas thérapeutiques simples :**
  - **Limitation du nombre de médicaments utilisés ;**
  - **Limitation du nombre de prises médicamenteuses par jour,**
  - **Limitation des modalités de surveillance.**
- **L'amélioration de la relation entre l'équipe soignante et le patient ayant une épilepsie ;**
- **La diminution de la stigmatisation liée à l'épilepsie et à son traitement (grade C).**
- **L'amélioration de la symptomatologie anxieuse et/ou dépressive.**

### **3.7.2 Évaluation de l'impact sur la vie quotidienne**

Nombres d'études ont montré un impact psychosocial de l'épilepsie à tous les âges de la vie (difficultés relationnelles, isolement social, instabilité professionnelle, autonomisation difficile) (218-223).

L'épilepsie est source d'une altération de la qualité de vie. De façon générale, les facteurs qui impactent la qualité de vie sont : le travail, les relations sociales et notamment intrafamiliales et les activités expérientielles. Or, tous ces champs peuvent être altérés dans un contexte d'épilepsie (224).

La perception des troubles cognitifs liés à l'épilepsie est souvent (61 % des cas) incomplète, voire absente, chez les nombreux patients épileptiques concernés par ces troubles. Ceci est particulièrement marqué dans la population jeune avec des déficits neuropsychologiques discrets et un bon niveau d'éducation (215). Les difficultés sur le plan social peuvent être au moins partiellement masquées par l'aide intrafamiliale présente notamment au cours de l'enfance et jusqu'au jeune âge adulte.

Il y a un intérêt à informer les patients sur l'impact de l'épilepsie et de ses troubles associés, notamment psychiatriques et neuropsychologiques, sur la qualité de vie, Ceci peut permettre une meilleure adhésion aux prises en charge thérapeutiques et accompagnements médico-sociaux (215) qui peuvent être proposés et se montrer utile pour les questions d'emploi et d'autonomisation dans le quotidien notamment.

#### **► Recommandations**

**Il est recommandé de :**

**R110. Dépister les répercussions de l'épilepsie et de ses troubles associés notamment dans le fonctionnement habituel du patient : questionner sur l'emploi ou l'école, la gestion des gestes et ressources du quotidien, les transports, le mode de vie (dans le foyer parental ou en autonomie vraie sans aide familiale partielle), les relations sociales, les besoins. (AE)**

**R111. Repérer les situations à risque de rupture de parcours de vie (AE) :**

- **Déficit d'information/compréhension des aidants familiaux concernant la pathologie neurologique du patient ;**
- **Présence de troubles cognitifs et/ou psychiatriques associés peu ou pas pris en charge, mal (re)connu par le patient et ses aidants ;**
- **Patient isolé à domicile avec des aidants naturels compensant leurs besoins ;**

- **Phase de transition de vie (milieu enfant/adulte, milieu ordinaire/handicap, déménagement) ;**
- **Aggravation de l'épilepsie ;**
- **Epuisement physique ou psychologique de l'aidant principal.**

### 3.7.3 Surveillance biologique

Au niveau biologique, une étude randomisée prospective a été menée sur 180 patients de 6 à 65 ans qui ont été randomisés en deux groupes : un groupe pour lequel l'adaptation médicamenteuse était effectuée en fonction des concentrations sériques des médicaments antiépileptiques, et un groupe où l'adaptation médicamenteuse était uniquement effectuée sur des critères cliniques, en aveugle des concentrations sériques médicamenteuses (225). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans le contrôle des crises entre les deux groupes. En revanche, cette étude a montré qu'environ 8 % des patients avaient un dosage médicamenteux hors des concentrations thérapeutiques prédéfinies chez les patients, dont le monitoring des concentrations médicamenteuses était connu, contre 25 % chez les patients pour lesquels la concentration médicamenteuse n'était pas connue ( $p < 0,01$ ). Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les effets secondaires cliniques ou biologiques liés aux traitements (225).

L'*International League Against Epilepsy* recommande de ne pas réaliser de manière systématique de dosage médicamenteux et/ou de recherche d'effets secondaires biologiques (226). Ces recommandations se basent sur deux arguments principaux :

- il n'existe pas de borne de concentration thérapeutique valable de manière universelle. Chaque patient possède « sa » concentration thérapeutique pour chaque médicament au sein de l'intervalle défini pour la molécule dans cette indication ;
- les dosages médicamenteux ponctuels sont à interpréter en fonction de la variabilité nyctémérale de la concentration thérapeutique des médicaments AE, en sachant que l'heure de prélèvement est standardisée par rapport à la prise.

Selon les recommandations de l'ILAE, le monitoring des niveaux de concentrations médicamenteuses AE s'envisage dans les cas suivants (226) :

- si l'épilepsie est équilibrée pour connaître le niveau thérapeutique de référence du patient en question ;
- s'il existe des signes cliniques de toxicité ;
- s'il existe des doutes concernant l'observance du traitement ;
- en cas d'interaction médicamenteuse prévisible ;
- dans les situations de variabilités pharmacocinétiques connues (grossesse, vieillesse, petite enfance) ;
- en cas de variation pharmacocinétique dose-dépendante ((avec la phénytoïne et le phénobarbital, par exemple).

#### ► **Recommandations**

**R112. Les dosages sanguins des médicaments ne sont pas recommandés de façon systématique et doivent être réalisés uniquement sur point d'appel clinique. (AE)**

**R113. Des anomalies mineures biologiques asymptomatiques (par exemple : transaminases  $\leq 3 N$ ) ne sont pas une indication formelle à un changement de traitement antiépileptique, mais nécessitent un suivi biologique. (AE)**

**R114. La surveillance des effets indésirables biologiques doit être adaptée en fonction de chaque médicament antiépileptique utilisé et du terrain. (AE)**

### 3.7.4 Place de l'EEG

#### ► Recommandation

**R115. L'EEG standard (avec vidéo) peut être utile pour le suivi et la surveillance sous traitement des patients ayant une épilepsie. (AE) Sa fréquence de réalisation dépend du syndrome épileptique. (AE)**

### 3.7.5 Périodes nécessitant un suivi particulier

#### ► Période de transition

La période de transition de la médecine pédiatrique à la médecine adulte est une période à haut risque de rupture de parcours de soins pour les adolescents suivis pour maladie chronique (227). De même, en épileptologie, le passage de la médecine pédiatrique à la médecine adulte est souvent associé à un moins bon contrôle des crises, à une perte de qualité de vie de l'adolescent et à un risque accru de SUDEP (228). Bien qu'il n'y ait aucune preuve de l'amélioration de l'équilibre de la maladie épileptique par un programme de transition, plusieurs experts internationaux ont établi un programme de transition permettant de limiter les difficultés rencontrées par les patients lors de cette période (229). Les experts recommandent de débiter le programme de transition tôt, dès l'âge de 12 ans, ou au moins 2 ans avant le passage vers la médecine adulte. Ils divisent le programme de transition en sept étapes :

- introduction du concept de transition ;
- s'assurer des possibilités financières, professionnelles juridiques à l'âge adulte ;
- évaluer la préparation des enfants et de leurs parents à la transition (*checklist*) ;
- identifier les facteurs de risque d'échec de la transition et de la prise en charge globale de l'épilepsie (mauvaise observance thérapeutique, mésusage d'alcool et autres addictions, risque de grossesse non planifiée, risques liés à la conduite automobile, comorbidités psychiatriques) ;
- réévaluer le diagnostic épileptologique ;
- identifier les obstacles à la poursuite du traitement ;
- effectuer la transition en impliquant l'ensemble des partenaires (neuropédiatres et neurologues, entourage familial...).

Les points importants soulevés par les experts sont de profiter de cette période de transition pour :

- remettre en cause le diagnostic épileptologique, et la prise en charge médicamenteuse, et non médicamenteuse ;
- effectuer un dépistage des troubles psychosociaux avant et après la période de transition ;
- proposer de nouvelles investigations, notamment génétiques si celles-ci étaient négatives dans la période pédiatrique.

Le NICE recommande neuf points clés concernant les programmes de transition (44) :

- effectuer des prises en charge par tranche d'âge ;
- rencontrer l'équipe de neurologie adulte avant la transition effective ;
- promouvoir auprès des patients avec épilepsie l'auto-gestion de sa santé ;
- écrire un plan de transition ;
- permettre une implication juste des parents ;
- désigner pour chaque patient des « référents-transition » ;
- mener une prise en charge coordonnée ;
- Favoriser l'acquisition des compétences de vie quotidienne ;
- coordonner l'équipe médicale réalisant la transition.

### Recommandations

**R116. Les points clés concernant la transition sont les suivants (AE) :**

- **Effectuer des prises en charge par tranche d'âge :**
  - ▶ Transition abordée à partir de 12 ans, préparée entre 12 et 15 ans, effective entre 15 et 20 ans selon la situation locale et familiale de l'enfant ;
- **Anticiper la suite par un plan de transition :**
  - ▶ Favoriser l'acquisition de compétences de vie quotidienne,
  - ▶ Permettre une implication juste des parents,
  - ▶ Coordonner l'équipe médicale réalisant la transition : informer le médecin traitant, choisir un référent et faire du lien, si possible, rencontrer l'équipe de neurologie adulte ;
  - ▶ S'assurer que le dossier est bien transmis
- **Coordonner les équipes impliquées dans la transition,**
- **Coordonner le changement de structure médico-sociale.**

#### ▶ Période de changement de traitement

Le NICE (44) recommande que chaque changement de traitement soit suivi avec une « attention particulière », sans détailler plus l'organisation pratique. Les recommandations anglaises insistent sur la nécessité d'évaluer avant et après chaque changement de traitement les comorbidités, notamment psychiatriques, quels que soient l'âge, le diagnostic syndromique et le traitement mis en place.

#### ▶ Période de développement

La période développementale, notamment entre 0 et 2 ans, est une période de haute incidence de manifestations épileptiques nécessitant un suivi rapproché (49). Il est important de suivre les enfants tout au long de la scolarité, avec une attention particulière lors du passage de la maternelle au primaire, puis du primaire au collège, pour les problèmes d'attention et d'apprentissages qui apparaissent vers GS CP.

#### ▶ Grossesse

Cf. paragraphe 4.4

### 3.7.6 Orientation vers un centre expert

Les recommandations du NICE (44) soulignent que les patients avec une épilepsie rare complexe ou pharmaco-résistante peuvent être évalués par une équipe multidisciplinaire adulte ou pédiatrique d'un centre tertiaire (psychologue ; psychiatre ; assistant social ; infirmier spécialisé en épilepsie ; neuroradiologue ; épileptologue ; neurophysiologiste ; neurochirurgien (spécialisé en épilepsie) et anesthésiste.

Les patients doivent être adressés pour une évaluation dans un centre tertiaire si :

- l'épilepsie n'est pas stabilisée par les traitements AE après 2 ans d'évolution ;
- le patient n'est pas libre de crise après deux schémas thérapeutiques ;
- les enfants en dessous de 2 ans ;
- il existe une lésion unilatérale ;
- il existe des comorbidités psychiatriques ou psychologiques ;
- le diagnostic de crise ou le diagnostic syndromique est incertain.
- le patient est à risque d'effets secondaires majeurs médicamenteux ;
- le diagnostic posé correspond à une épilepsie rare telle que syndrome de Sturge-Weber, encéphalite de Rasmussen, hamartome hypothalamique ;
- il existe un regression développementale ou comportementale chez le patient (enfant ou adulte).

Ces recommandations se basent sur un accord d'experts s'appuyant sur une revue de la littérature argumentant entre autres, que l'évaluation dans un centre de référence permet de mieux repérer les patients (enfants ou adultes) pour lesquels une indication opératoire peut être posée, et d'obtenir un



meilleur contrôle des crises chez les patients avec épilepsie non chirurgicale pharmaco-résistante (230). Un essai contrôlé randomisé effectué chez 80 patients et comparant l'évolution des patients présentant une épilepsie temporale structurale montrait un pronostic meilleur chez les patients opérés par rapport aux patients ayant un traitement médical par antiépileptiques (38 % de patients libres de crise à 12 mois vs 3 % ( $p < 0,001$ ) ; et 58 % des patients opérés libres de crises focales avec altération de la conscience à 12 mois vs 8 % des patients ayant un traitement médical ( $p < 0,001$ ). Un patient est décédé (SUDEP) dans le groupe traitement médical) (231).

## **Recommandations**

**R117. Les patients doivent être adressés pour une évaluation dans un centre expert dans les situations suivantes (AE) :**

- **En cas de pharmaco résistance (orientation ou demande d'avis spécialisé) ;**
- **Enfants en dessous de 2 ans ;**
- **Diagnostic de crise ou diagnostic syndromique incertain ;**
- **Diagnostic posé correspondant à une épilepsie rare ;**
- **Existence d'une régression développementale ou comportementale chez le patient (enfant ou adulte).**

## 4. Particularités de prises en charge

### 4.1 Troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux

Les comorbidités psychiatriques sont surreprésentées dans la population épileptique par rapport à la population générale : l'étude longitudinale de cohorte menée par Hesdorffer *et al.* en 2012, comparant 3 800 patients avec épilepsie à 14 000 sujets contrôles appariés en âge et en sexe retrouve une association significative entre épilepsie et dépression, anxiété, psychose, conduites suicidaires, addiction et dépendances (232). Réalisée à partir de registres et codages médicaux, une surreprésentation de ces pathologies psychiatriques était notée chez les patients avant même que le diagnostic d'épilepsie soit établi, suggérant un lien bidirectionnel et une base neurobiologique commune entre épilepsie et troubles psychiatriques. D'autres études sont également en faveur de cette hypothèse de bidirectionnalité liant épilepsie et pathologie psychiatrique (233).

Une telle comorbidité peut induire des difficultés de diagnostic et de prise en charge, une altération de la qualité de vie et un impact socio-économique important. Consciente de cette problématique, l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) a mis en place en 2007 une commission sur les aspects psychiatriques de la maladie épileptique, puis un groupe de travail qui a abouti à la publication en 2011 d'un consensus international sur la pratique clinique dans le traitement des troubles psychiatriques associés à l'épilepsie (234). Plus récemment, les traitements non pharmacologiques à visée psychothérapeutique ont fait l'objet de recommandations spécifiques de la part de l'ILAE (207).

**Chez l'enfant et l'adolescent**, la prévalence des comorbidités psychiatriques est également élevée, avec des chiffres variant de 16 % à 77 % selon les études. Cette variabilité est due à d'importantes différences d'ordre méthodologique selon les études, mais toutes retiennent un risque trois à neuf fois plus élevé de troubles psychopathologiques chez les enfants avec épilepsie par rapport à des sujets sains ou souffrant d'une pathologie chronique non neurologique (235). Les difficultés rapportées comportent aussi bien des troubles dits « interiorisés » (dépression, anxiété, troubles obsessionnels compulsifs, bipolarité, schizophrénie) que des troubles dits « exteriorisés ou externalisés » (troubles psycho-comportementaux tels qu'agressivité, transgression des règles, TDAH (trouble déficit de l'attention/hyperactivité) (236). Une comorbidité psychiatrique est plus fréquemment rapportée chez les enfants présentant également des troubles neurodéveloppementaux (retard des acquisitions, troubles des apprentissages (dyslexie), troubles du spectre de l'autisme). De plus, l'existence de troubles externalisés est souvent associée à des troubles internalisés tels que dépression et anxiété, et doivent donc être activement recherchés chez les enfants ayant des troubles de la sphère comportementale (237).

Les pathologies spécifiques à l'enfant que sont les TDAH et l'autisme sont également plus fréquentes chez les enfants et adolescent avec épilepsie que chez les enfants atteints d'autres pathologies chroniques.

#### 4.1.1 Dépression et risque suicidaire

Dans toutes les études épidémiologiques, la fréquence de la dépression est plus élevée chez les patients épileptiques que chez les sujets contrôles, même lorsque ces derniers sont porteurs d'une maladie chronique handicapante, telle que l'asthme (238). Chez l'enfant, il existe également une augmentation de la prévalence des syndromes dépressifs chez les enfants avec épilepsie, comparativement aux enfants avec une maladie chronique autre, notamment le diabète (16 % vs 6,7 %) (239). Dans une méta-analyse récente regroupant neuf articles, représentant un total de près de 30 000 personnes ayant une épilepsie, la prévalence de la dépression est de 24,1 % (IC 95 % 20,6-28,3) (24).

Le taux de suicide est multiplié par trois par rapport à la population témoin, avec un risque multiplié par 29 dans les 6 mois qui suivent le diagnostic d'épilepsie en cas de trouble psychiatrique associé (25).

Dans de très nombreuses études, la dépression est un facteur majeur obérant la qualité de vie des patients (240), plus déterminant que la fréquence et la sévérité des crises chez les patients pharmacorésistants (27, 241). Par ailleurs, l'activité de la maladie épileptique et la dépression s'influencent mutuellement, témoignant d'un lien bidirectionnel et, potentiellement, de facteurs étiologiques communs (232, 242).

Au sein de la population épileptique, la dépression est largement sous-diagnostiquée et sous-traitée (243, 244). Dans certains cas, les caractéristiques sémiologiques de la dépression peuvent être particulières, comme un caractère fluctuant du fait de l'influence des crises, rendant parfois le diagnostic de dépression difficile (245). La période post-ictale est en effet fréquemment associée à des troubles psychiatriques ou cognitifs transitoires, qui seront accentués en cas de syndrome anxio-dépressif préexistant (246). Les modifications thérapeutiques peuvent également jouer un rôle (sevrage d'un anti-épileptique thymo-régulateur ou adjonction d'un anti-épileptique dépressogène) (22, 234).

### ► Évaluation

L'ensemble de ces éléments incite donc à une prise de conscience de cette problématique, conduisant à proposer un dépistage systématique au moins une fois par an ainsi qu'au moment du diagnostic (234) et à chaque changement de traitement antiépileptique (247). Cela peut être facilité par des échelles et autoquestionnaires, l'une des plus utilisées et recommandée étant la NDDI-E, spécifiquement construite pour détecter une dépression chez l'adulte ayant une épilepsie (248), validée et traduite en français (249). Il s'agit d'un autoquestionnaire bref, simple d'utilisation et insensible aux effets médicamenteux. Un score supérieur à 15 (sur une échelle de 6 à 24 points) indique un épisode dépressif majeur avec une sensibilité et une spécificité de 88 %, une valeur prédictive positive de 74 %.

### ► Traitement

Sur le plan thérapeutique, il y a très peu d'essais contrôlés sur la prise en charge de la dépression dans l'épilepsie. Elle repose donc principalement sur des avis et consensus d'experts (234, 250).

- Le groupe de travail de l'*International League Against Epilepsy* (234) propose comme première ligne de traitement pharmacologique les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), du fait de leur profil de tolérance et de l'absence d'effet proconvulsivant (251). La fluoxétine et la fluvoxamine doivent cependant être utilisées avec prudence du fait d'une possible interaction médicamenteuse pouvant induire une augmentation des taux sanguins des anti-épileptiques (234). Le lithium doit être évité car il pourrait abaisser le seuil épileptogène, en plus d'une possible neurotoxicité favorisée par l'association avec la carbamazépine (234). Les auteurs proposent de débiter un ISRS à faible dose, puis d'augmenter progressivement celle-ci en fonction de la réponse clinique. Le traitement doit être maintenu pour 6 mois après rémission d'un 1<sup>er</sup> épisode, et 2 ans en cas de récurrence. Enfin, une prise en charge non pharmacologique est également recommandée (psychothérapie de soutien, éducation thérapeutique) et doit être envisagée chez tout patient nouvellement diagnostiqué.
- En 2008, un panel d'experts a également proposé des recommandations (250), basées sur une démarche comportant huit étapes :
  - 1- établir le diagnostic clinique, interrogatoire complété d'outils diagnostiques, et de questions à la recherche d'une anhédonie et d'idées suicidaires ;
  - 2- évaluer les caractéristiques de l'épisode (sévérité, caractère iatrogène ou post-ictal) ;
  - 3- évaluation psychosociale et des options psychothérapeutiques ;

- 4- psychoéducation (comporte la discussion des options thérapeutiques ; si un médicament est envisagé, définition des manifestations cibles du traitement, recueil des antécédents personnels et familiaux de troubles dépressifs et utilisation des antidépresseurs ; si possible, implication de la famille pour évaluer l'état post-ictal et les fluctuations de l'humeur) ;
- 5- intervention pharmacologique : le traitement de 1<sup>re</sup> intention est basé sur les ISRS, la venlafaxine ou la duloxetine pouvant être une alternative. Les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine peuvent être envisagés. Durant les 12 premières semaines de traitement, une surveillance rapprochée du patient avec contact fréquent doit être mise en place afin d'évaluer le risque suicidaire ou une absence d'efficacité thérapeutique. Une fois l'effet obtenu, le traitement doit être maintenu pour une durée de 4 à 9 mois supplémentaire ou plus longtemps en cas de rechute ou d'épisode sévère. Un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, surtout si utilisation de drogues à demi-vie courte, peut être prévenu par une diminution progressive des doses ;
- 6- résistance aux antidépresseurs : une substitution par une autre classe d'antidépresseurs, le recours à une thérapie cognitivo-comportementale ou une bithérapie sont à envisager. Le recours à un psychiatre est recommandé ;
- 7- électroconvulsivothérapie : l'administration d'électrochocs a fait l'objet de quelques études qui suggèrent sa sécurité d'administration et son efficacité chez les patients épileptiques ;
- 8- autres considérations : antipsychotiques, psychostimulants, stimulateur du nerf vague, etc.

**En résumé**, la prise en charge de troubles psychiatriques dans l'épilepsie est similaire à la prise en charge de troubles psychiatriques en population générale avec la prise en compte de modifications du seuil épiléptogène, des interactions médicamenteuses, des effets neuropsychologiques et/ou psychiatriques de certains antiépileptiques, du caractère intermittent des crises et de troubles psychiatriques associés à la crise.

**Sur le plan non pharmacologique** (207), la revue de la littérature effectuée par le groupe de travail de l'ILAE a répertorié 16 études randomisées contrôlées, dont cinq de niveau de preuve 2 et une de niveau 1. Dans l'ensemble, la majorité de ces études retrouve une diminution significative des symptômes de la lignée dépressive, amenant l'ILAE à proposer des recommandations de grade FORT en faveur de l'utilisation de ces thérapies, en groupe ou sur une base individuelle. La recherche d'une dépression associée à la pathologie épileptique doit bien sûr être régulièrement effectuée, quelle que soit l'efficacité du traitement sur les crises comitiales.

**Chez l'enfant et l'adolescent**, dépression et anxiété surviennent dans 16 à 30 % des cas selon les études. Cette prévalence est plus importante que chez les patients avec un diabète, ou chez les contrôles (respectivement 16 %, 6,4 % et 4,2 %) (239). Environ 20 % des enfants et adolescents avec épilepsie ont des idées suicidaires (20). La sémiologie dépressive est différente de celle de l'adulte, ce qui pourrait entraîner un risque de sous-estimation et donc d'absence de prise en charge (234, 252). Une présentation psycho-comportementale (agitation, hétéro ou auto-agressivité, régression, décrochage scolaire) ou somatique (maux de ventre, céphalées) et ou somatoforme peut être au premier plan de la symptomatologie clinique chez l'enfant tandis que chez l'adolescent, la sémiologie se manifestera plus volontiers par des troubles du sommeil et de l'appétit, une attitude apathique et de désintérêt généralisé, des attitudes addictives (Internet, drogues), des gestes impulsifs et des idées suicidaires (253). L'influence en tant que facteur favorisant des caractéristiques de la maladie épileptique elle-même (sévérité, durée, type, etc.) est matière à controverse car elle n'est pas retrouvée dans toutes les études (235). Le rôle des antiépileptiques a également été soulevé, certains d'entre eux pouvant favoriser ou aggraver des troubles de l'humeur, incitant à scruter particulièrement la chronologie des événements (252).

Certains auteurs avancent que le taux élevé de syndrome anxio-dépressif chez les adultes avec épilepsie est en partie lié avec l'absence de prise en charge adaptée pour les enfants et les adolescents présentant les mêmes troubles (66 à 70 % ne reçoivent pas les soins psychothérapeutiques adaptés) (235, 254). Cette supposition appuie la nécessité de dépister attentivement et de prendre en charge ces troubles de façon adaptée.

Il existe, comme chez l'adulte, des outils de dépistage (auto-questionnaires) adaptés à la pratique courante en pédiatrie, comme la NDDI-EY chez l'adolescent (255) validée en langue française (256).

D'un point de vue thérapeutique, l'*International League Against Epilepsy* (21), ainsi que Salpekar *et al.*, recommandent une prise en charge combinée, médicale et non médicale, en favorisant l'utilisation des IRS et en débutant par des faibles doses qu'on adaptera ensuite en fonction de la tolérance et de l'efficacité (253). Les autres classes d'anti-dépresseurs peuvent être utilisées sans risque d'aggraver l'épilepsie, à l'exception du bupropion et de la clomipramine à haute dose. Une étude prospective sur 36 enfants épileptiques dépressifs suggère la quasi-innocuité (deux cas d'exacerbation des crises) et la bonne efficacité de la sertraline et de la fluoxétine (amélioration de la symptomatologie dépressive) dans ce contexte (208).

#### ► **Recommandations**

**R118. Du fait de sa fréquence et de son impact sur la qualité de vie, il est indispensable de rechercher, évaluer et prendre en charge une dépression chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte et la personne âgée. (AE)**

**R1119. Les signes cliniques de dépression sont à rechercher à l'entrée dans la maladie, à chaque consultation, à chaque changement de médicament antiépileptique. (AE)**

**R120. Le dépistage de la dépression peut être aidé, en plus de l'interrogatoire clinique, par l'utilisation d'échelles validées lors de l'entrée dans la maladie et en cas de suspicion clinique. (AE) Les échelles peuvent être une aide mais ne remplacent pas un interrogatoire à la recherche de signes cliniques de dépression, en particulier du risque suicidaire.**

**R121. Si le dépistage fait suspecter un trouble dépressif caractérisé du patient avec épilepsie, il est indispensable que celui-ci puisse avoir accès à une évaluation psychiatrique ainsi qu'à une prise en charge auprès d'un professionnel spécialisé. (AE) Chez l'adulte, l'éventuel délai pour obtenir une telle évaluation ne doit pas différer la mise en place d'un traitement antidépresseur par le clinicien, si celui-ci le juge utile. (AE)**

**R122. En dehors des interactions pharmacologiques, l'usage de certains antidépresseurs ne s'accompagne pas d'un risque significatif d'aggraver l'épilepsie du patient, et leur administration en cas de trouble dépressif caractérisé ne doit pas être freinée. (AE)**

**R123. En cas d'apparition ou d'aggravation de troubles psycho-comportementaux, plus particulièrement chez l'enfant, une étiologie liée au traitement antiépileptique est recherchée et une modification du traitement antiépileptique est proposée le cas échéant (AE)**

### **4.1.2 Troubles anxieux**

Les principaux troubles anxieux d'après le DSM-5 sont : la phobie spécifique, l'anxiété sociale (phobie sociale), le trouble panique, l'anxiété généralisée, et le trouble anxieux dû à une autre affection médicale (257).

Les troubles anxieux sont également très fréquents chez les patients souffrant d'épilepsie, et souvent associés à la comorbidité dépressive. Une méta-analyse récente (23) retrouve une prévalence globale des troubles anxieux de 20,2 % (IC 95 % : 15,3-26), mais cette valeur varie beaucoup en fonction de la méthode d'évaluation : en effet, un interrogatoire structuré à la recherche de cette pathologie retrouve une fréquence de 27,3 %. Mais si le diagnostic est basé sur le jugement clinique de l'évaluateur, la fréquence chute à 8,1 %, ce qui laisse à penser que cette pathologie est probablement sous-évaluée en pratique clinique quotidienne. Par ailleurs, il n'y avait pas de corrélation avec la sévérité de la maladie épileptique (caractère pharmaco-résistant, polythérapie) (23). Les symptômes anxieux pourraient être en lien avec les crises, plus fréquents lors des phases ictales et post-ictales (234).

Comme pour la dépression, le diagnostic d'un trouble anxieux chez le patient épileptique peut être facilité par l'utilisation d'échelles de dépistage. La GAD-7, récemment traduite en français, a fait

preuve de sa capacité à dépister correctement les patients ayant une épilepsie associée à un trouble anxieux généralisé (258).

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge est multimodale, psychothérapeutique et médicamenteuse, si besoin. De Toffol *et al.* (22) recommandent d'éviter l'usage des benzodiazépines afin de ne pas exposer à des crises de sevrage, et d'utiliser plutôt les IRS ou certains antiépileptiques (prégabaline), en association avec les thérapies cognitivo-comportementales. Kerr *et al.* (234) préconisent également l'usage de ces dernières, tout en précisant qu'il faut éviter les techniques d'hyperventilation. À cette exception près, les auteurs considèrent que le traitement pharmacologique et non pharmacologique des troubles anxieux est le même que pour la population générale. Concernant plus spécifiquement les thérapies non pharmacologiques, la revue de l'*International League Against Epilepsy* (207) relève sept études, dont les résultats sont contradictoires et où la mesure de l'anxiété n'était souvent qu'un objectif secondaire.

**Chez l'enfant et l'adolescent** : les études sur la prévalence du trouble anxieux chez les enfants et adolescents avec une épilepsie retrouvent une prévalence entre 13 % et 49 %. Là encore, l'impression clinique sous-évalue souvent l'anxiété en comparaison avec les auto-évaluations. Les causes d'anxiété chez les enfants avec épilepsie sont multifactorielles. Les facteurs de risque épileptiques sont les syndromes d'épilepsie absences et les épilepsies focales (259).

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des troubles anxieux est préférablement multimodale, psychothérapeutique et médicamenteuse. La seule technique de psychothérapie pour laquelle des preuves controversées existent est la « méditation pleine conscience » (207).

Par ailleurs, les traitements médicamenteux recommandés pour la pratique pédiatrique sont les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, sans que des études de bonne qualité n'aient été réalisées chez les enfants avec épilepsie et syndrome anxieux (259).

Dans la prise en charge des troubles anxieux chez les enfants avec épilepsie, il est important de prendre en compte l'anxiété parentale déclenchée par la vision de la crise d'épilepsie. Cette anxiété pouvant en elle-même avoir comme conséquence chez l'enfant de développer une peur spécifique de faire des crises. L'objectif du traitement de l'anxiété chez les enfants et adolescents avec épilepsie doit donc être double, visant à réduire l'anxiété de l'enfant ou de l'adolescent, mais également à diminuer la peur parentale des crises (207).

### ► **Recommandations**

**R124. Du fait de leur fréquence et de leur impact sur la qualité de vie, il est indispensable de rechercher, évaluer et prendre en charge des troubles anxieux chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte et la personne âgée. (AE)**

**R125. Les troubles anxieux sont à rechercher à l'entrée dans la maladie, à chaque consultation, à chaque changement de médicament antiépileptique. (AE)**

**R126 Le dépistage des troubles anxieux peut être aidé en plus de l'interrogatoire par la réalisation d'échelles validées lors de l'entrée dans la maladie et en cas de suspicion clinique. (AE)**

**R127. Si le dépistage fait suspecter un trouble anxieux du patient avec épilepsie, il est indispensable que celui-ci puisse avoir accès à une évaluation psychiatrique ainsi qu'à une prise en charge en psychothérapie et/ou un traitement pharmacologique s'ils sont indiqués. (AE) Chez l'adulte, l'éventuel délai pour obtenir une telle évaluation ne doit pas différer la mise en place d'un traitement, si le clinicien le juge indiqué. (AE)**

**R128. En cas d'apparition ou d'aggravation de troubles psycho-comportementaux, plus particulièrement chez l'enfant, une étiologie liée au traitement antiépileptique est recherchée et une modification du traitement antiépileptique est proposée le cas échéant. (AE).**

### 4.1.3 Crises non épileptiques psychogènes

Les crises non épileptiques psychogènes sont décrites sous le terme de « trouble de symptôme neurologique fonctionnel avec crises » dans le DSM-5 (257).

Les crises non épileptiques psychogènes correspondent à des manifestations paroxystiques évocatrices de crises d'épilepsie, mais dont le déterminisme est supposé sous-tendu par une problématique psychopathologique. Elles sont observées aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, à partir de l'âge de 5 ans (260), avec une nette prédominance féminine (261). Leur diagnostic est difficile, surtout lorsqu'elles coexistent chez un même patient avec une épilepsie. Cette co-occurrence n'est pas rare, avec une prévalence probablement autour de 10 à 20 % d'épilepsie parmi les patients ayant des crises non épileptiques psychogènes (262, 263). Les manifestations psychogènes sont alors toujours d'apparition secondaire par rapport à l'épilepsie. Un âge de début de l'épilepsie inférieur à 15 ans et la présence d'un retard mental sont plus fréquemment associés à la co-existence de crises non épileptiques psychogènes. Elles se manifestent par des crises de sémiologie différente des crises épileptiques : la description de la crise par le patient, les témoins, ou l'enregistrement d'une crise par les témoins est un élément clé du diagnostic. Enfin, sur le plan de la sémiologie psychiatrique, une étude rapporte que les patients présentent un syndrome anxio-dépressif de sévérité supérieure à celui des patients ayant une épilepsie seule (263).

Sur le plan thérapeutique, la discussion du diagnostic avec le patient, la prise de conscience et la possibilité de différencier les deux types de manifestations sont une étape importante. Elle peut permettre par la suite de simplifier le traitement anti-épileptique. Chez les patients avec crises non épileptiques psychogènes isolées, les thérapies cognitivo-comportementales ont fait la preuve de leur efficacité (264). Ce type d'approche psychothérapeutique s'est montré plus efficace que les traitements médicamenteux psychotropes (265).

#### ► Recommandations

**Les crises non épileptiques psychogènes (CNEP) correspondent à des manifestations paroxystiques évocatrices de crises d'épilepsie. Les crises non épileptiques psychogènes sont décrites sous le terme de « Trouble de symptôme neurologique fonctionnel (avec crises) » dans le DSM-5. Elles peuvent survenir chez un patient ayant une épilepsie.**

**R129. Le diagnostic de CNEP doit être évoqué en cas de crises ne répondant pas à plusieurs traitements antiépileptiques. (AE)**

**R130. Le diagnostic positif de CNEP nécessite souvent la réalisation d'un enregistrement en vidéo-EEG des manifestations du patient. (AE)**

**R131. L'évaluation et la prise en charge des patients ayant des CNEP nécessitent une équipe pluridisciplinaire (neurologue, psychiatre, psychologue) de professionnels formés aux troubles somatoformes et aux comorbidités psychiatriques de l'épilepsie. (AE)**

**R132. La réduction et/ou l'arrêt des traitements antiépileptiques (en l'absence d'épilepsie associée) repose sur la coopération entre neurologue/ neuropédiatre / gériatre et psychiatre. (AE)**

**R133. Un suivi psychiatrique, avec une psychothérapie notamment une thérapie cognitivo-comportementale sont recommandés. (AE)**

### 4.1.4 Psychose

Les troubles psychotiques toucheraient 5 à 6 % des patients épileptiques, ce qui représente un risque huit fois supérieur par rapport à la population générale (28). Il existe une base neurobiologique commune entre ces deux affections, et les psychoses des patients épileptiques peuvent être classées en fonction de leur lien temporel avec les crises comitiales. On distingue ainsi les psychoses ictales, post-ictales et interictales.

Les **psychoses ictales**, c'est-à-dire en lien avec la persistance d'une activité critique, sont attestées par la réalisation d'un électro-encéphalogramme. Elles sont de survenue exceptionnelle, rapportées le plus souvent à des états de mal frontaux (22).

Les **psychoses post-ictales** sont décrites dans les suites immédiates d'une crise inhabituellement sévère ou d'une salve de crises, avec un intervalle libre entre l'arrêt des crises et le début des symptômes psychotiques, permettant d'écarter une confusion post-critique délirante. Selon les critères de Logsdail et Toone (266), le diagnostic ne sera retenu qu'après avoir éliminé :

- des ATCD de psychose ou de traitements psychotiques dans les 3 mois précédents ;
- une toxicité médicamenteuse (anti-épileptiques) ;
- un état de mal non convulsif (nécessitant la réalisation d'un EEG) ;
- un traumatisme crânien, une intoxication alcoolique ou syndrome de sevrage.

De tels épisodes surviennent surtout chez les patients ayant une épilepsie pharmaco-résistante, le plus souvent temporale. Ils surviendraient chez 2 % des patients épileptiques (28), avec comme facteurs de risque principaux des ATCD familiaux psychiatriques, des anomalies interictales à l'EEG, une étiologie encéphalitique, des lésions temporales étendues (267).

Sur le plan thérapeutique, le traitement est symptomatique, faisant souvent appel aux neuroleptiques sédatifs. La régression surviendrait habituellement en l'espace d'une semaine, avec ou sans traitement (22). Néanmoins, des épisodes pouvant durer jusqu'à 3 mois ont été rapportés (268).

Les **psychoses interictales** se définissent par leur absence de lien temporel apparent avec les crises. Elles touchent le plus souvent des patients souffrant d'épilepsies focales pharmaco-résistantes d'évolution prolongée, mais 20 % souffriraient d'une épilepsie généralisée (22). On distingue trois sous-types principaux :

Les *psychoses interictales chroniques*, dont les caractéristiques sémiologiques sont proches de celles de la schizophrénie.

Les *psychoses interictales brèves*, durant moins de 3 mois, se rencontrent à l'occasion d'une nette amélioration, voire d'une « guérison », de la maladie épileptique, parfois secondaire à l'administration d'un nouvel antiépileptique, parfois spontanément. Le lien avec le décours temporel des crises n'est donc pas rompu et apporte un argument supplémentaire en faveur d'une base physiopathologique commune entre les deux maladies. Leur description a amené à l'établissement de deux concepts complémentaires, celui de normalisation forcée et celui de psychoses alternantes. Le premier fait référence à la disparition des anomalies EEG accompagnant l'état psychotique, le second à la relation inverse entre psychose sans crise et état mental normal associé à des crises.

Les *psychoses médicamenteuses*, sans modification de la fréquence des crises, apparaissent au moment de l'introduction de la molécule et disparaissent lors de son arrêt. Les molécules les plus à risques seraient le topiramate, le zonisamide, la phénytoïne, le lévétiracétam, le vigabatrin (22).

D'un point de vue thérapeutique, le traitement des psychoses interictales ne diffère pas de celui des schizophrénies. La prescription de neuroleptiques est possible sans risque chez une personne ayant une épilepsie traitée par des anti-épileptiques (269).

Chez l'enfant et l'adolescent ayant une épilepsie, la prévalence des troubles psychotiques ne semble pas augmenter comme chez l'adulte, mais il y a peu d'études à ce sujet (234, 270). Après avoir vérifié l'absence d'imputabilité médicamenteuse ou de lien avec l'aggravation de l'épilepsie (psychose ictale), si un neuroleptique est indiqué, Kanner et Dunn recommandent l'usage de la rispéridone (270). La clozapine doit être évitée car son usage a été associé à une exacerbation des crises (234).

## ► Recommandations

**R134. Il est important de connaître la possible coexistence d'une psychose et d'une épilepsie compte tenu des conséquences médicales, sociales et professionnelles, et de savoir**



**différencier les épisodes de psychose ictale, inter-ictale, et post-ictale dont le traitement et le pronostic sont différents. (AE)**

**R135. Une prise en charge conjointe neurologue-psychiatre est indispensable. (AE)**

**R136. Il est nécessaire de prendre en compte l'impact des traitements antiépileptiques sur les manifestations psychotiques. (AE)**

**R137. Le choix du neuroleptique doit être guidé par le risque d'abaissement du seuil épileptogène et par les éventuelles interactions avec les médicaments antiépileptiques. (AE)**

#### **4.1.5 Troubles du neurodéveloppement**

##### **► Trouble du développement intellectuel**

La déficience intellectuelle est définie par un QI inférieur à 70, associé à des troubles de l'adaptation dans un ou plusieurs domaine(s) (social, comportemental, raisonnement abstrait et conceptualisation).

On estime la prévalence de la déficience intellectuelle sur les études de populations à environ 1 %. La déficience intellectuelle est souvent associée à l'épilepsie. Parmi les patients avec déficience intellectuelle, une méta-analyse de 48 études publiées depuis 1990 estime à 22 % (IC 95 % : 19,6-25,1) le nombre de patients avec épilepsie associée (18).

Le bilan initial de l'épilepsie et de son étiologie doit être le même chez les patients avec déficience intellectuelle associée, auquel il convient d'ajouter le bilan étiologique des déficiences intellectuelles.

La déficience intellectuelle est plus souvent associée à des troubles du comportement. En revanche, des études de prévalence retrouvaient un plus grand nombre de troubles du comportement chez les patients avec déficience intellectuelle sans épilepsie, comparativement aux patients avec déficience intellectuelle et épilepsie (27,9 % vs 17,6 %). De même, il semblerait exister moins de troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, les troubles de la personnalité et l'anxiété chez les patients avec déficience intellectuelle et épilepsie, comparativement aux patients avec déficience intellectuelle sans épilepsie.

La déficience intellectuelle peut rendre compliqué le diagnostic d'épilepsie du fait de la difficulté de reconstituer l'histoire de la maladie épileptique et de la coexistence de manifestations paroxystiques non épileptiques plus fréquentes (stéréotypies, postures dystoniques, rires immotivés ou mimiques, mouvements bucco-linguaux, période d'arrêt d'activité (44). Dans une étude sur 63 patients, avec épilepsie, institutionnalisés, chez qui une vidéo-EEG était réalisée pour des mouvements paroxystiques nouvellement apparus, seuls 6,3 % était effectivement des manifestations épileptiques (271).

Les effets indésirables médicamenteux surviennent également chez les patients avec déficience intellectuelle et épilepsie, même si peu d'études ont étudié l'impact comportemental des traitements AE sur les patients avec déficience intellectuelle. Les recommandations de l'*International League Against Epilepsy* sont de rechercher les effets indésirables médicamenteux cognitifs et comportementaux avec plus d'attention chez les patients avec déficience intellectuelle (18).

Les troubles du comportement des patients avec déficience intellectuelle sont accessibles à un traitement médicamenteux, même si cette population spécifique de patients est en règle générale exclue des essais contrôlés randomisés, pour des raisons de consentement. C'est pourquoi, l'*International League Against Epilepsy* recommande une prise en charge pluridisciplinaire avec une équipe de (pédo)psychiatrie expérimentée dans la prise en charge des troubles du comportement des patients avec déficience intellectuelle (18).

#### **Recommandations**

**R138. Pour l'ensemble des patients et particulièrement, chez les enfants/personnes ayant une déficience intellectuelle associée à l'épilepsie, il est recommandé de développer des**

**outils d'observation structurée pour caractériser la nature des manifestations observées et contribuer au diagnostic (épilepsie, trouble du comportement, réaction à la douleur, trouble psycho-affectif, etc.). (AE)**

**R139. Les accompagnants (et/ou aidants familiaux) doivent être informés des manifestations cliniques considérées comme « crise certaine », « crise probable » ou « manifestation comportementale » (partage des informations avec grilles d'observation et fiches de crises). (AE)**

**R140. Il est recommandé de filmer les manifestations cliniques paroxystiques nouvelles ou inhabituelles et en cas de doute, de réaliser un vidéo-EEG. (AE)**

**R141. Il est recommandé, en particulier pour les adolescents et adultes, de simplifier au maximum les prescriptions, d'utiliser des piluliers et de recourir à des préparations à libération prolongée. (AE)**

### ► Troubles de l'attention – hyperactivité

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est une comorbidité fréquente chez les enfants, les adolescents et les adultes avec épilepsie. Les études de prévalence montrent qu'entre 15 % et 40 % des enfants avec épilepsie ont également un TDAH. Les troubles attentionnels sont souvent antérieurs à l'épilepsie.

Des recommandations de l'*International League Against Epilepsy* ont été publiées en octobre 2018 (19).

Les enfants avec épilepsie les plus à risque de TDAH sont ceux qui ont été exposés lors de la période prénatale aux AE (notamment le valproate de sodium), l'existence d'une déficience intellectuelle associée et le mauvais contrôle des crises d'épilepsie.

Les recommandations (basées sur un accord d'experts) de *screening* de l'*International League Against Epilepsy* sont de rechercher un TDAH chez tous les patients avec épilepsie à partir de l'âge de 6 ans puis tous les ans, et à chaque changement de traitement AE (19). L'évaluation des troubles attentionnels ne doit pas être réalisée chez un patient ayant fait une crise d'épilepsie 48 heures avant l'évaluation, car les crises faussent les évaluations neuropsychologiques.

Le *screening* du TDAH doit être réalisé par le médecin référent du patient avec épilepsie. Il est nécessaire d'utiliser des questionnaires adaptés et sensibles pour le TDAH, afin de ne pas sous-estimer ce diagnostic. Il est possible de confirmer par la suite le diagnostic de TDAH avec des outils plus spécifiques lors d'une évaluation par un neuropsychologue.

Les différents outils recommandés par l'*International League Against Epilepsy* sont le SDQ (*Strength and Difficulties Questionnaire*), validé en langue française, ou le CBCL (*Child Behaviour Checklist*) (19).

La HAS recommande pour le *screening* des patients susceptibles d'avoir un TDAH les échelles (parentales et pour les enseignants) suivantes : SNAP-IV, Conners, ADHD-RS) (54).

Le traitement de première intention du TDAH consiste en une prise en charge non médicamenteuse avec un étayage éducatif (*guidance* parentale, aménagements scolaires, approches cognitivo-comportementales, psychodynamiques, systémiques...) et des mesures psychologiques (54).

Il n'existe pas d'étude de classe I concernant l'efficacité ou la tolérance du traitement par méthylphénidate dans le TDAH des patients avec épilepsie. Sur l'ensemble des études de classe II et III, il existe une amélioration des symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité dans 65 % à 85 % des patients traités par méthylphénydate.

Il n'existe pas d'étude de classe I qui permette de conclure parfaitement sur la tolérance du traitement. Certaines études de populations estiment le risque d'aggravation de l'épilepsie dans 0 à 18 % des cas, de manière souvent modérée et transitoire. Aucune étude *versus* placebo n'a été

effectuée. Il n'existe aucun argument fort pour contre-indiquer le méthylphénidate aux patients avec épilepsie.

### Recommandations

**R142. Compte tenu de la fréquence de comorbidité, il est recommandé de rechercher un TDA-H à chaque nouveau diagnostic d'épilepsie. (AE)**

**R143. Le dépistage de TDA-H est réalisé à l'aide d'outils standardisés adaptés à l'âge du patient tels que le Conners, SNAP-IV, ADHD-RS. (AE) Le diagnostic sera confirmé par un bilan neuro-psychologique. (AE)**

**R144. Le traitement médicamenteux de première intention chez les enfants (à partir de 6 ans) ou adolescents avec épilepsie et TDA-H associé est le méthylphénidate. (Grade B)**

#### ► Trouble du spectre de l'autisme (TSA)

La prévalence des troubles du spectre de l'autisme est plus importante chez les patients avec épilepsie que dans la population générale. Les études de prévalence retrouvent entre 0 et 44 % de patients avec épilepsie chez les patients avec TSA, avec de grandes disparités en fonction des critères retenus pour le diagnostic de troubles du spectre de l'autisme (235, 272). Les études concernant la prévalence de patients avec TSA chez les enfants avec épilepsie sont assez contradictoires, retrouvant une prévalence entre 9 % et 32 %.

Chez *et al.* (273) suggèrent sur une population de 889 patients avec TSA et épilepsie qu'il n'existe pas de lien entre les manifestations épileptiques et la régression possible que présentent certains patients avec TSA (en dehors des encéphalopathies épileptiques, notamment avec pointes ondes continues du sommeil (POCS)). Sur l'ensemble des 889 patients, il n'y avait pas de différence significative sur le profil évolutif entre les patients avec anomalies épileptiformes électro encéphalographiques et ceux sans anomalies épileptiformes. Sur les 39 patients qui avaient présenté une régression autistique, 20 avaient des anomalies épileptiques à l'EEG.

Il existe probablement des étiologies communes aux troubles du spectre de l'autisme et à l'épilepsie, notamment au regard de maladies génétiques (sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Rett, X-Fragile). Cependant, il n'existe pas à ce jour d'explication physiopathologique claire de l'association plus fréquente entre ces deux pathologies.

Le bilan initial de l'épilepsie doit être identique au bilan initial de l'épilepsie associé au bilan des troubles du spectre de l'autisme.

De même, concernant la prise en charge des patients avec épilepsie et troubles du spectre de l'autisme, l'*International League Against Epilepsy* recommande une prise en charge coordonnée des deux conditions (272). Lorsqu'il existe une perte des compétences, langagières (syndrome de Landau Kleffner) ou autres, il est important de ne pas méconnaître une encéphalopathie épileptique avec POCS, d'autant plus qu'environ 20 à 30 % de ces patients n'ont pas de crises d'épilepsie (274).

#### 4.1.6 Recommandations

**R145. En cas de suspicion d'épilepsie chez un patient ayant un TSA, le bilan de l'épilepsie doit être aussi rigoureux que le bilan initial d'une épilepsie sans TSA. (AE)**

**R146. En cas de régression des fonctions cognitives chez un enfant ayant une épilepsie, il est important de ne pas méconnaître une encéphalopathie épileptique. (AE)**

**R147. Une prise en charge coordonnée de l'épilepsie et du TSA est nécessaire. (AE)**

## 4.2 Comorbidités cognitives (hors troubles du neuro-développement)

L'existence d'une plainte cognitive, indépendamment de troubles psychiatriques et/ou d'une atteinte neuro-développementale associée est extrêmement fréquente parmi les patients atteints d'une épilepsie. Il s'agit d'un sujet particulièrement complexe sur le plan physiopathologique, ayant suscité de larges débats et une littérature extrêmement abondante. Une revue exhaustive de la littérature dépasse le cadre de ce travail et nous tenterons une synthèse en soulignant les points suivants :

- la cognition est un domaine sensible à de très nombreux facteurs, souvent intriqués, ce qui rend particulièrement délicate la détermination des facteurs perturbant son fonctionnement. Chez le patient épileptique, les étiologies possibles sont classées en deux groupes (110) :
  - les facteurs statiques : présence de lésions cérébrales structurelles ou développementales pouvant être à l'origine aussi bien de l'épilepsie que des troubles cognitifs,
  - les facteurs dynamiques : l'activité de la maladie épileptique (crises et anomalies EEG), mais aussi médicaments anti-épileptiques, comorbidités psychiatriques, qualité du sommeil, etc.

Parallèlement, l'âge de début de la maladie, du fait de la perturbation de la maturation cérébrale et des processus d'apprentissage, ainsi que les capacités et les réserves cognitives individuelles du sujet vont également jouer un rôle fondamental ;

- le concept d'une atteinte cognitive directement liée à la maladie épileptique elle-même est très ancien. Historiquement, on retrouve même la notion de « démence épileptique », accolée à celle de « personnalité épileptique » dans la littérature médicale du XIX<sup>e</sup> siècle ;
- la prévalence des troubles cognitifs a d'abord été établie chez des patients ayant une épilepsie chronique évoluant depuis de nombreuses années (110), dans des contextes de pharmacorésistance et donc bien souvent de polythérapies médicamenteuses et de comorbidités psychiatriques assez élevées. Dans cette population hypersélectionnée, avec une surreprésentation des épilepsies temporales, l'atteinte la plus fréquente concerne la mémoire, touchant jusqu'à 68 % des patients (275). À partir de ces études, il n'est pas possible de dire quelle part revient au processus épileptique en lui-même et quelle part serait liée aux autres facteurs tels que la lésion structurale, l'interférence avec les processus maturationnels, les médicaments, les comorbidités associées, etc. ;
- de ces études, il ressort néanmoins une atteinte touchant plus spécifiquement les domaines cognitifs anatomiquement supportés par les régions supposées épileptiques (276), et une sévérité de l'atteinte corrélée avec la durée de la maladie (277). Ces données sont là encore en faveur d'un retentissement direct du processus épileptique sur les capacités cognitives des patients. Néanmoins, l'évolutivité des troubles cognitifs au cours du temps reste malgré tout limitée, et pourrait selon certains auteurs être liée à la sévérité de l'atteinte structurale sous-jacente plutôt qu'à l'épilepsie elle-même (110). Les autres éléments en faveur d'un rôle déterminant de l'épilepsie sur la cognition sont basés sur :
  - des preuves expérimentales : plusieurs modèles animaux et également certaines données chez l'homme concourent à soutenir l'hypothèse que la répétition des crises entraîne des lésions neuronales pouvant à terme entraîner des conséquences neuropsychologiques (278). Cette position reste cependant matière à controverse (110),
  - le concept d'encéphalopathie épileptique : il existe quelques syndromes épileptiques bien définis durant lesquels l'évolution neuropsychologique suit le même décours que celle de la maladie épileptique. Néanmoins, chacun de ces différents syndromes semble obéir à une physiopathologie qui lui est propre, ce qui remet en question l'idée d'un mécanisme épileptique commun expliquant la détérioration cognitive. De plus, dans les autres syndromes épileptiques, aucune corrélation entre la fréquence des crises et l'atteinte cognitive n'a pu être fermement démontrée (279),
  - les corrélations entre anomalies intercritiques et déficits neuropsychologiques : un grand nombre d'études ont mis en évidence une interruption brève de certains processus cognitifs corrélée avec la survenue d'une pointe intercritique. Le retentissement sur un plus long terme de ces activités

intercritiques reste cependant un sujet de débat et n'a pu être clairement démontré, du moins chez l'homme (280, 281) ;

- plus récemment, des atteintes cognitives ont pu être mises en évidence dès le début de la maladie, voire peut-être même avant la survenue de la 1<sup>re</sup> crise : dans une population de 247 sujets adultes âgés de 47+/- 18 ans, ayant débuté la maladie depuis 3 mois en moyenne et qui étaient tous non traités, un déficit des fonctions exécutives était observé dans 49 % des cas, corrélé avec un faible niveau éducatif et à une cause symptomatique de l'épilepsie. Une atteinte mnésique était également retrouvée chez 48 % des patients, avec comme facteur de risque la survenue de crises généralisées (282). Au sein d'une population plus âgée également nouvellement diagnostiquée et vierge de tout traitement anti-épileptique, le trouble des fonctions exécutives atteignait 58 % des individus (283). Dans ces deux études, l'atteinte était largement sous-évaluée par les patients eux-mêmes, l'existence d'une plainte cognitive subjective n'étant rapportée que par 29 et 27 % d'entre eux respectivement. Enfin, dans une population pédiatrique, l'existence de troubles cognitivo-comportementaux avant même la 1<sup>re</sup> crise a pu être suggérée, à l'aide d'un questionnaire administré aux parents, évaluant le comportement de leur enfant et de leur frères et sœurs (ces derniers servant de groupe contrôle) durant les 6 mois ayant précédé la crise (284) ;
- la mise en évidence de troubles cognitifs précoces amène certains auteurs à se poser la question du lien de causalité entre épilepsie et troubles cognitifs, et à poser l'hypothèse d'une bi-directionnalité entre ces deux manifestations (110). À notre connaissance, il n'existe actuellement aucun argument scientifique en faveur d'une imputabilité des troubles cognitifs dans le développement ultérieur d'une épilepsie. En revanche, comme le souligne Helmstaedter et Witt (110), un dysfonctionnement intellectuel peut être considéré comme un marqueur du trouble du développement cérébral dont la cause va en parallèle induire des crises d'épilepsie. Par ailleurs, il a déjà été démontré que les troubles psychiatriques, par eux-mêmes source de difficultés cognitives, peuvent précéder l'apparition d'une pathologie comitiale (232) ;
- la prise en charge spécifique des troubles cognitifs des patients épileptiques n'est pas codifiée. Certains ont pu proposer, dans certains cas très spécifiques, l'administration d'un traitement anti-épileptique ayant pour but de supprimer les pointes épileptiques intercritiques supposées perturber le fonctionnement cognitif (280), mais les traitements médicamenteux peuvent avoir par eux-mêmes un effet délétère sur la cognition. De nombreuses techniques de réhabilitation cognitive ont été employées mais les techniques employées sont très hétérogènes d'une étude à l'autre et le niveau de preuve reste limité (285).

#### ► Recommandation

**Les troubles cognitifs sont fréquents et sous diagnostiqués. Ils regroupent des troubles mnésiques, attentionnels, des fonctions exécutives, du langage. Ils ont une répercussion dans la vie quotidienne. Ils peuvent être associés à tous les types d'épilepsie.**

**R148. Une évaluation clinique, initiale doit être réalisée afin de dépister des troubles cognitifs. En cas de suspicion de troubles cognitifs, un bilan neuropsychologique est indiqué avant traitement afin d'avoir un examen de référence permettant de suivre l'évolution des troubles et d'en déterminer les facteurs responsables (traitements, activité de la maladie, syndrome anxiodépressif). (AE)**

### 4.3 Comorbidités somatiques

La comorbidité est définie comme la co-occurrence de deux ou plusieurs pathologies chez un même individu, sans que cette association ne soit due au hasard. En d'autres termes, la prévalence de certaines maladies est plus fréquente dans certaines conditions pathologiques que dans la population générale. Chez les patients souffrant d'épilepsie, la comorbidité psychiatrique et cognitive a déjà été abordée dans des paragraphes précédents. De larges études de cohortes ont mis en évidence une association comorbide entre épilepsie et de nombreuses pathologies somatiques. Les pathologies recensées sont extrêmement variables suivant les études et les méthodologies utilisées,

regroupant jusqu'à 31 conditions comorbides (286). Les plus fréquentes et les plus constamment rapportées sont les AVC et autres pathologies cardiovasculaires au sens large (dont l'hypertension artérielle), les troubles digestifs, les pathologies respiratoires, la migraine, les troubles de la vision (286-288).

Certaines de ces associations comorbides s'expliquent, au moins en partie, par le lien de causalité unissant les deux maladies. Par exemple, les tumeurs cérébrales, les AVC, les démences et la sclérose en plaques sont surreprésentés chez les patients épileptiques.

Concernant la comorbidité vasculaire, on distingue :

- les crises précéssives qui précèdent la survenue d'un AVC de quelques mois à 5-6 ans (hypothèse d'une atteinte microvasculaire induisant une épileptogenèse puis un risque vasculaire) ;
- les crises aiguës qui surviennent dans les 7 jours suivant un AVC ;
- l'épilepsie vasculaire qui survient 7 jours post-AVC à plusieurs années après.

Certains antiépileptiques peuvent induire une modification du métabolisme lipidique, homocystéine, folates, fibrinogène, augmentation de la CRP (289) : le risque d'AVC est plus important sous phénytoïne, comparativement à la carbamazépine.

Pour d'autres conditions, le lien de causalité est inversé, c'est-à-dire que les crises d'épilepsie et/ou le traitement induisent des complications. Ainsi, les fractures et les pneumopathies d'inhalation peuvent survenir en lien avec des crises traumatiques ou sévères, et sont donc plus fréquentes chez les sujets épileptiques. Concernant les fractures, les chutes ne sont pas le seul mécanisme responsable de leur survenue. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une diminution de la densité osseuse et une ostéoporose secondaire à l'usage des antiépileptiques au long cours, ce qui a conduit à des propositions de recommandations (290, 291).

Chez tout patient sous traitement antiépileptique au long cours, quels que soient son âge et son sexe, une évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose doit être effectuée afin de mettre en place une démarche préventive au cas par cas (290) (avis d'auteur) :

- chez le sujet à haut-risque (institutionnalisation, manque d'exposition solaire et d'activité physique, mauvais apport nutritionnel, polythérapie, traitement antiépileptique depuis de nombreuses années, femme ménopausée), une surveillance de la densitométrie osseuse et des paramètres biologiques de minéralisation est recommandée au début de la prise en charge puis à intervalles réguliers ;
- chez le sujet à risque intermédiaire, (épilepsie traitée + un autre facteur de risque) une densitométrie peut être proposée après 2 ans de traitement ;
- chez le sujet sans autre facteur de risque que la prise du traitement antiépileptique, une surveillance peut être envisagée après 5 ans sous traitement.

Dans le rapport de la HAS de 2006 sur les indications de l'ostéodensitométrie, les anticonvulsivants ont été cités comme facteur de risque de densité minérale osseuse faible et de fracture. Mais ils n'ont pas été retenus comme indication de la mesure de la densité minérale osseuse (292). Dans le guide ALD « Épilepsies graves » de la HAS de 2007, l'ostéodensitométrie est indiquée chez certains patients avec polythérapie antiépileptique et à mobilité restreinte, pour un bilan de déminéralisation (sur avis spécialisé) (12).

Un troisième mécanisme expliquant ces comorbidités pourrait être en lien avec un facteur causal sous-jacent commun ou des facteurs de risque partagés. C'est probablement le cas pour l'association migraine-épilepsie, ou lors de l'existence conjointe d'un retard mental ou d'un déficit moteur et d'une épilepsie chez un patient ayant souffert d'une anoxie néonatale (288).

Enfin, dans d'autres situations, le mécanisme physiopathologique liant les deux maladies reste inconnu, ou potentiellement liés à des biais de l'étude.

Une association fréquemment retrouvée mais encore mal comprise à ce jour concerne le syndrome d'apnées du sommeil. Il s'agit d'une pathologie fréquente qui toucherait 2 à 4 % de la population générale mais pourrait atteindre jusqu'à 49 % des sujets ayant une épilepsie (293). Le lien entre ces deux pathologies pourrait être bi-directionnel, chacune des deux conditions s'influençant mutuellement et conduisant à une aggravation des troubles du sommeil, de la somnolence diurne et de la fatigue, des troubles cognitifs et à une diminution de la qualité de vie. De nombreuses études ont retrouvé un effet positif sur l'épilepsie de la prise en charge thérapeutique appropriée d'un syndrome d'apnées du sommeil. De même, le contrôle de la maladie épileptique (chirurgie) s'accompagnerait d'une amélioration, voire d'une disparition du syndrome d'apnées du sommeil (293).

#### ► **Recommandations**

**En dehors des conséquences immédiates d'une crise, il existe des comorbidités fréquentes : syndrome d'apnée du sommeil, ostéoporose, migraine, pathologies vasculaires.**

**R149. Chez les patients ayant une épilepsie présentant des facteurs de risque de syndrome d'apnées du sommeil et/ou une plainte de fatigue chronique, on réalisera une échelle d'Epworth à la recherche d'une somnolence diurne excessive. En cas de positivité, il est recommandé de réaliser une polysomnographie à la recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil associé. (AE)**

**R150. Une épilepsie à début tardif (> 65 ans), en l'absence d'une cause évidente retrouvée, doit faire discuter la réalisation d'un bilan cardiovasculaire. (AE)**

**R151. Dans le cadre d'un AVC (AE) :**

- **Il n'est pas recommandé de mettre en place un traitement antiépileptique en prévention primaire après un AVC, s'il n'y a pas eu de crise ;**
- **Après une première crise précoce (avant J7) survenant après un AVC, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement antiépileptique au long cours ;**
- **En cas de première crise tardive après un AVC (après J7), il est recommandé d'instaurer un traitement antiépileptique.**

**R152. Il est recommandé de privilégier un traitement antiépileptique non inducteur enzymatique chez les patients ayant des facteurs de risque vasculaire. (AE)**

## **4.4 Particularités de la prise en charge des femmes en âge de procréer ayant une épilepsie**

L'épilepsie, en tant que maladie chronique, va influencer tous les autres aspects de la vie de l'individu. Chez la femme en âge de procréer, la grossesse et tout ce qui se rapporte à la conception vont pouvoir influencer ou être sous l'influence de la maladie et de ses traitements. Ce sujet a déjà fait l'objet de très nombreuses publications, revues, méta-analyses ainsi que d'élaboration de plusieurs *guidelines*. Parmi ces derniers, nous avons retenu comme les plus récents : NICE, 2012 (44) ; SIGN, 2015 (mise à jour 2018) (53) ; *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, 2016 (294) ; *Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society*, 2017 (295). Les différents sujets systématiquement abordés sont :

- influence de la grossesse sur l'épilepsie, et intérêt du dosage des antiépileptiques durant cette période ;
- complications materno-fœtales durant la grossesse et l'accouchement lié à l'épilepsie ;
- effets malformatifs et neuro-développementaux des antiépileptiques secondaires à l'exposition *in utero* ;
- intérêt de l'acide folique et de la vitamine K durant la grossesse ou après l'accouchement ;
- allaitement ;
- contraception ;

- risque de transmission de la maladie à l'enfant à naître.

Ces sujets recouvrent la majeure partie des préoccupations des patientes et des soignants, d'après les questionnaires réalisés par la *British Epilepsy Association* en 1999 (296) et plus récemment par le réseau EMPIRE (*antiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy*) (297).

Néanmoins, l'étude d'Al Wattar *et al.* basée sur la méthode de Delphi, identifiait au moins 31 sujets, qui ne peuvent pas tous être inclus dans les thèmes rapportés ci-dessous (297). Parmi ceux-ci, on retrouve plus particulièrement des préoccupations autour de la santé maternelle : risque de décès (noyade, SUDEP), d'état de mal, qualité de vie, dépression du *post-partum*. Par ailleurs, le questionnaire de Crawford et Lee révélait, quant à lui, un manque d'information très important des patientes concernant les particularités de prise en charge liées à la grossesse et la contraception : 51 % signalaient n'avoir reçu aucune information à propos des interactions médicamenteuses avec la pilule contraceptive, et 34 % aucun conseil vis-à-vis de la grossesse (296).

### ► Recommandations

**R153. Il est recommandé d'évoquer les points suivants en amont d'une grossesse avec toute femme en âge de procréer ayant une épilepsie (AE) :**

- La contraception ;
- L'influence de la grossesse sur l'épilepsie ;
- L'influence de l'épilepsie sur la grossesse ;
- L'influence de l'épilepsie sur l'accouchement ;
- L'adaptation du traitement antiépileptique en amont et au cours de la grossesse ;
- Le type de compléments vitaminiques ;
- Les malformations congénitales et le dépistage.

**R154. Dès l'instauration d'un traitement antiépileptique, il est recommandé d'informer la patiente sur la nécessité de planifier une grossesse afin de minimiser les risques potentiels des traitements et d'optimiser le contrôle de la maladie épileptique. (AE)**

#### 4.4.1 Contraception

La contraception chez la femme avec épilepsie est une problématique cruciale, car chez ces patientes la programmation de la grossesse est nécessaire pour permettre de diminuer au maximum les risques de tératogénéicité liés à l'exposition aux antiépileptiques. Or, de nombreux médicaments antiépileptiques (MAE) ont des interactions avec les divers moyens contraceptifs, limitant les choix possibles. Malgré cela, plusieurs études ont montré que les patientes étaient bien souvent sous-informées des risques de diminution d'efficacité de leur contraception, ainsi que des risques de tératogénéicité en cas de grossesse sous MAE (118, 298). Parallèlement, on observe un taux d'échec de contraception trois fois plus élevé qu'en population générale (294), et jusqu'à 65 % des grossesses seraient « inattendues » (299, 300).

### ► Interactions induisant une diminution d'efficacité de la méthode contraceptive

Elles ont été principalement rapportées pour les MAE inducteurs enzymatiques, car ces derniers augmentent le métabolisme hépatique et donc l'élimination des oestro-progestatifs. Suivant le caractère inducteur ou non des MAE (Tableau 7), le choix de la contraception sera donc différent.

**Tableau 7. Caractère inducteur ou non des MAE**

MAE Inducteurs enzymatiques	MAE Non Inducteurs enzymatiques
carbamazépine	acetazolamide
eslicarbazépine acetate	clobazam
oxcarbazépine	clonazepam



MAE Inducteurs enzymatiques	MAE Non Inducteurs enzymatiques
phénytoïne	ethosuximide
phenobarbital	gabapentine
primidone	lacosamide
topiramate ( $\geq 200$ mg/j)	lamotrigine
perampanel ( $\geq 12$ mg/j)	levetiracetam
rufinamide	pregabaline
felbamate	retigabine
	valproate de sodium
	tiagabine
	vigabatrin
	zonisamide
	stiripentol

Les données scientifiques actuellement disponibles ont fait l'objet d'une revue systématique en 2011 (301) :

Concernant les MAE inducteurs, les études montrent que leur utilisation avec une pilule oestro-progestative (OP) entraîne une diminution significative des taux d'oestradiol ou de progestérone, parfois même avec une pilule macro-dosée, c'est-à-dire contenant 50  $\mu$ g d'oestradiol. Les auteurs rapportent par ailleurs 58 cas de grossesse sous OP rapportés dans la littérature chez des patientes sous phénytoïne, primidone, phénobarbital, seul ou en association entre eux ou avec carbamazépine (301). *Les progestatifs seuls, sous forme d'implant sous cutanée ou en prise orale* sont également déconseillés du fait de quelques cas décrits d'échec de contraception, et également d'une étude rapportant une baisse significative du taux de lévonorgestrel (LNG) circulant chez neuf patientes ayant un implant sous-cutané (Norplant®). *Les patches ou anneaux vaginaux* sont également jugés non fiables. En revanche, l'efficacité des *dispositifs intra-utérins (DIU) à la progestérone* ne semble pas perturber par les MAE inducteurs selon l'étude prospective rapportée par Gaffield *et al.* (301) dans laquelle le taux d'échec de contraception était de 1,1/100 femmes-années sur un suivi de 1 450 mois de 56 femmes, dont la nature des MAE utilisés n'était malheureusement pas détaillée. Plus récemment, dans une étude prospective effectuée chez 20 patientes dont cinq sous MAE inducteurs, les taux de lévonorgestrel total, l'épaisseur de l'endomètre et les métrorragies ne différaient pas entre les patientes sous inducteurs ou non inducteurs, et le profil paraissait similaire à celui de la population générale. Il existait néanmoins, sous MAE inducteurs, une diminution du taux de lévonorgestrel libre, dont la signification clinique reste incertaine (302). Enfin, la contraception par DIU au cuivre ou injection de medroxyprogestérone est jugée fiable et autorisée dans les recommandations officielles (303).

Concernant les MAE non inducteurs, les études pharmacocinétiques ne retrouvent pas d'effet perturbateur des MAE sur la concentration hormonale, quel que soit le mode de contraception hormonale utilisé. Parmi cette classe de molécule, on distingue à part, le valproate de sodium dont l'effet est au contraire inhibiteur, et la lamotrigine qui subit une glucuroconjugaison sous l'influence des oestro-progestatifs. Ces modifications métaboliques sont susceptibles d'influencer le cours de la maladie épileptique (*cf. infra*).

### ► Interactions induisant une réduction de la protection antiépileptique

#### Considérations générales

La possibilité d'une exacerbation de la fréquence des crises lors de l'usage d'une contraception hormonale peut s'envisager conceptuellement puisque l'influence des hormones endogènes sur

l'activité de la maladie épileptique est bien connue, l'exemple le plus marquant à ce sujet étant celui de l'épilepsie catameniale. Une étude récente, basée sur un sondage d'opinion effectué sur Internet, rapporte le vécu de 1 144 femmes épileptiques à propos de l'influence de leur contraception sur la fréquence des crises (304). Près de 30 % des patientes sous contraception hormonale retenaient une accentuation des crises, contre seulement 10 % si la contraception était non hormonale. Ce risque d'accentuation des crises était jugé 2,5 fois plus important avec le valproate de sodium qu'avec les MAE non inducteurs enzymatiques, ces derniers étant jugés par les patientes comme étant les moins associés à une exacerbation de la fréquence des crises. Comme le souligne Reddy dans un article de revue et opinion d'experts, ces données subjectives ne sont attestées par aucune autre étude solide, bien qu'il existe quelques arguments expérimentaux, avec au moins une étude animale en faveur d'un effet excitateur de l'éthynil-oestradiol dans l'épilepsie (305).

### Cas particuliers de la lamotrigine (LMT) et du valproate de sodium (VPA)

Lamotrigine : la revue de la littérature effectuée par Gaffield *et al.* en 2011 (301) rapporte deux séries de cas et six études comparatives, dont une en double aveugle contre placebo, aboutissant toutes au même résultat : ces études retrouvent une nette diminution des taux de lamotrigine circulant pendant la période de prise de l'oestro-progestatif par rapport à la période sans prise. Dans trois publications sur quatre, il existait également une aggravation de l'épilepsie à la suite de l'association lamotrigine/oestro-progestatif. En revanche, les progestatifs seuls ne semblent pas induire de modification des taux sériques de lamotrigine, quel que soit le mode d'administration utilisé. Ces données ne reposent cependant que sur deux études, la première regroupant 14 patients sous progestatifs avec des modes d'administration divers (quatre oraux, une injection de médroxyprogestérone, huit implants, un DIU) et la deuxième rapportant 20 patientes épileptiques utilisant un DIU (306, 307).

Valproate de sodium : Gaffield *et al.* (301) rapportent deux études retrouvant une augmentation de la *clairance* du valproate de sodium chez des patientes sous oestro-progestatif, pendant la période de prise du contraceptif *versus* la période sans prise. La significativité clinique (modification du nombre de crises) n'était pas rapportée dans ces études, mais il existe un cas d'aggravation rapporté dans la littérature (308).

#### ► Contraception d'urgence

Nous n'avons pas trouvé de données scientifiques, mais des recommandations qui incitent à la prudence en cas de traitements antiépileptiques inducteurs enzymatiques. L'ulipristil acétate n'est pas recommandé et le lévonorgestrel, en doublant la dose, peut être tenté. Le stérilet en cuivre reste la seule méthode recommandée dans ce cas. Chez les patientes sous traitement non inducteurs, il n'y a pas de précautions particulières.

#### ► Recommandations

**R155. La contraception chez la femme ayant une épilepsie traitée doit tenir compte des interactions entre antiépileptiques et contraceptifs. (AE)**

**R156. Chez les patientes ayant une épilepsie traitée par un antiépileptique inducteur enzymatique, il est conseillé de privilégier une contraception par dispositif intra-utérin ou par méthodes barrières, sauf contre-indications majeures à discuter entre le neurologue et le gynécologue. Un DIU associé au lévonorgestrel peut être utilisé chez les patientes ayant une mauvaise tolérance avec un DIU au cuivre. (AE)**

**R157. Chez les patientes traitées par un antiépileptique non inducteur enzymatique, toutes les méthodes de contraception peuvent être utilisées. (AE)**

**R158. Les contraceptifs hormonaux (per os, implant ou voie intramusculaire) sont déconseillés avec les antiépileptiques inducteurs. (AE)**

**R59. Concernant la contraception d'urgence, il n'y a pas de précautions particulières si le traitement antiépileptique n'est pas inducteur enzymatique. Les antiépileptiques inducteurs**

**enzymatiques diminuent l'efficacité de la contraception d'urgence médicamenteuse. Dans ce cas, le stérilet au cuivre reste la seule méthode recommandée. (AE)**

#### 4.4.2 Influence de la grossesse sur le contrôle de la maladie épileptique

Dans les recommandations du NICE de 2012 (44), cinq études prospectives réalisées entre 1983 et 1994 et portant sur 93 à 154 grossesses retenaient une fréquence de crises diminuée ou inchangée dans 76 % à 97 % des cas.

Les données plus récentes, rapportées dans les recommandations écossaises, viennent confirmer ces chiffres : basées sur sept études de cohortes réalisées entre 2001 et 2013 et regroupant de 100 à 3 806 patientes épileptiques, le SIGN, en 2015 (mise à jour 2018), retient que la maladie reste stable, voire s'accompagne d'un meilleur contrôle des crises dans plus de 80 % des cas (preuve niveau 2++) (53). Le nombre de patientes restant totalement libre de crise durant toute la grossesse est supérieur à 50 % dans toutes ces études à l'exception d'une seule, où ce taux est de 47,8 % (309) (preuve niveau 2+).

Les facteurs prédisant un bon contrôle de la maladie sont (preuve niveau 3) :

- l'absence de crise pendant les 9 mois précédant la grossesse ;
- une monothérapie plutôt qu'une polythérapie ;
- une épilepsie généralisée idiopathique plutôt qu'une épilepsie focale.

Une étude très récente vient là encore corroborer ces données (310) : de 2013 à 2017, le suivi prospectif de 105 grossesses a permis d'observer une stabilité ou une amélioration de la maladie épileptique chez 71,3 % des patientes, dont 30,9 % étaient libres de crise. Les facteurs favorisant l'augmentation de la fréquence des crises étaient une mauvaise observance du traitement et une épilepsie focale plutôt que généralisée idiopathique. L'absence de crise dans l'année précédente se poursuivait pendant la grossesse dans 73 % des cas.

Concernant le risque de mortalité ou d'état de mal épileptique durant la grossesse ou le *post-partum*, il y a peu de données.

La fréquence des états de mal est estimée entre 0,55 % et 1,8 % selon les études, mais il n'est pas possible de savoir si ce chiffre diffère de celui observé chez la femme épileptique non enceinte (53).

Une revue rétrospective de rapports nationaux sur les causes de décès maternels au Royaume-Uni, portant sur les 30 dernières années, retrouve un taux de décès en rapport avec une épilepsie de 0,43 pour 100 000 patientes enceintes (311). En estimant que 0,6 % des patientes enceintes sont épileptiques (prévalence basée sur des études antérieures), les auteurs concluent que le taux de décès chez les femmes enceintes épileptiques est de 1/1 000, soit dix fois plus que la population générale. La première cause de décès était la mort soudaine inexpliquée ou SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), loin devant l'inhalation gastrique et la noyade (311). La majorité des décès survenait au cours du 3<sup>e</sup> trimestre. Sur les 10 dernières années, neuf des 14 patientes décédées étaient sous lamotrigine, et six patientes sur 14 avaient bénéficié de conseils spécifiquement dédiés à la problématique épilepsie et grossesse. Cela laisse la place à l'hypothèse que certaines patientes aient pu d'elles-mêmes arrêter leur traitement par peur des risques de malformations congénitales liés aux médicaments (312). De ce fait, le NICE, en 2012, inclut dans ces recommandations la nécessité « *d'informer les patientes prévoyant d'arrêter leur traitement durant la grossesse des risques d'état de mal et de SUDEP* » (44).

En 2015, une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis sur une très large population a retrouvé de façon surprenante et alarmante un taux de mortalité près de dix fois plus élevé chez les patientes épileptiques par rapport à une population non-épileptique (313). Ces résultats inattendus et discordants par rapport aux études antérieures, même si les comparaisons sont difficiles (période d'analyse sur toute la grossesse d'une part, et sur la seule période de l'accouchement d'autre part) ont généré de nombreux commentaires et critiques sur la qualité de l'étude (314, 315).

Risque de crise convulsive durant le travail et l'accouchement :

Le NICE, en 2012 (44), retient comme niveau de preuve 3 le risque de survenue de convulsions dans 1 % à 2 % des cas durant l'accouchement et 1 % à 2 % supplémentaires dans les 24 premières heures du *post-partum*, basé essentiellement sur une référence.

Le SIGN, en 2015 (mise à jour 2018), retient trois études ayant calculé la survenue d'une crise durant cette période (53) : i) le registre EURAP a dénombré 3,5 % de patientes ayant souffert d'une crise au moment du travail et/ou de l'accouchement (316). Il s'agissait le plus souvent de patientes qui avaient présenté des crises également durant la grossesse ; ii) Katz *et al.* (317), dans une étude rétrospective portant sur 100 patientes, retrouvent une fréquence de 5 % ; iii) Enfin, dans une étude dédiée à ce sujet portant sur 89 patientes, le nombre de patientes ayant fait une crise lors de l'accouchement étaient de 4,5 %, avec quatre crises survenues chez des patientes ayant une épilepsie généralisée (n = 32), et aucune crise dans la population de patientes souffrant d'une épilepsie partielle (n = 57) (318).

Les recommandations émises à la suite de ces informations sont peu nombreuses : le SIGN, en 2015 (mise à jour 2018) (53), recommande simplement « *d'optimiser le contrôle de la maladie avant de programmer une grossesse* » afin d'augmenter les chances de rémission durant toute cette période, et ce plus particulièrement quand les crises sont de type tonico-clonique généralisées (grade D).

Il est considéré comme « *préférable que la patiente épileptique enceinte ou venant d'accoucher ne soit pas placée dans une chambre seule* (recommandation de bonne pratique) ».

« *Après une crise durant le travail, et une fois que la condition de la mère est stabilisée, l'accouchement doit être précipité* » (avis d'experts).

► **Recommandation**

**R160. La grossesse n'a pas d'influence démontrée sur le contrôle de l'épilepsie. Cependant, l'éventualité d'une recrudescence des crises justifie un suivi régulier rapproché au cours de la grossesse. (AE)**

#### **4.4.3 Influence de l'épilepsie sur la grossesse et l'accouchement : complications materno-fœtales obstétricales (hors risque de malformations congénitales et de troubles du développement)**

Une méta-analyse récente a répertorié 62 études consacrées à ce sujet et permettant d'évaluer le taux de complications (risque absolu) (319) observé chez les patientes épileptiques. Cette étude regroupe un total de 116 000 grossesses environ, survenues entre 1996 et 2016, sans restriction vis-à-vis du pays d'origine ou de la langue de publication. Les complications les plus fréquentes étaient la césarienne (29,2 % des patientes) et l'admission en soins intensifs néonataux (12,5 % des nouveau-nés). Le taux de chaque complication était extrêmement variable en fonction de l'origine géographique et du niveau-socio-économique de chaque pays. Il existait également une variation temporelle, la fréquence de la mortalité périnatale et de l'admission du nouveau-né en soins intensifs diminuant au cours du temps tandis que la fréquence des césariennes augmentait.

Deux ans plus tôt, la même équipe avait réalisé une revue systématique centrée cette fois sur les études comparatives entre une population de patientes épileptiques et un groupe contrôle, permettant de mesurer un risque relatif (320). Sur 38 études, regroupant un total de 2 837 000 grossesses, dont environ 27 000 chez des patientes épileptiques, les auteurs retrouvent une augmentation du risque de complications estimé entre 1,16 et 1,54 suivant l'événement : fausse couche spontanée, hémorragie durant la grossesse ou le *post-partum*, HTA, induction du travail, césarienne, prématurité, retard de croissance intra-utérin (RCIU). Les risques de RCIU, hémorragie et admission en unité de soins intensifs néonataux étaient plus élevés chez les patientes traitées par rapport aux patientes épileptiques non traitées. Enfin, le risque de césarienne était plus élevé chez les patientes sous polythérapie *versus* monothérapie.

Toujours récemment, une étude de cohorte rétrospective effectuée en Suède (321), sur une période de 18 ans (1997 à 2011), et portant sur une très large population (plus de 1 400 000 grossesses dont 5 373 chez des patientes ayant une épilepsie toujours active) a à encore permis d'observer une augmentation du risque pour plusieurs types de complications :

- chez la mère, il existait une augmentation du risque d'infection, pré-éclampsie, décollement placentaire, induction du travail, césarienne en urgence ou programmée. Il est important de noter que la population épileptique différait notablement de la population contrôle (niveau éducationnel plus bas, célibat, surpoids et tabagisme, pathologies chroniques telles que diabète gestationnel, HTA, troubles psychiatriques et toxicomanie plus fréquents). Néanmoins, après ajustement, le risque relatif (aRR) était compris entre 1,09 (IC 95 % : 1-1,2) pour la césarienne en urgence et 1,85 (IC 95 % : 1,43-2,29) pour le risque d'infection ;
- chez l'enfant, l'aRR de nombreuses complications était augmenté, entre 1,24 (IC 95 % : 1,08-1,43) pour l'accouchement prématuré programmé et 2,42 (IC 95 % : 1,62-3,61) pour le score d'Apgar entre 0 et 3 à 5 minutes. Toutes les complications répertoriées, à l'exception de l'ictère néonatal, étaient plus fréquentes : enfant mort-né, petit poids de naissance, prématurité, infections néonatales, malformations congénitales, hypoglycémie néonatale, détresse respiratoire, conséquence d'une hypoxie.

Ces trois études viennent confirmer l'impression globale, longtemps controversée, car difficile à mettre en évidence, d'une augmentation certes modérée, mais significative du risque de certaines complications obstétricales chez la femme épileptique par rapport à une population témoin (317, 322-328).

De fait, le NICE, en 2012 (44), considère que le niveau de preuve à ce sujet est de grade 2a, et qu'il faut « informer les patientes qu'un déroulement normal de la grossesse est probable, bien que le risque de complications soit un peu plus élevé que celui d'une femme non épileptique ». Cette position est basée sur 2 études prospectives et une étude rétrospective.

Le SIGN, en 2015 (mise à jour 2018), a abordé séparément les risques encourus par la mère et l'enfant (53).

**Concernant la mère**, en se basant d'une part sur les recommandations de l'AAN (329), et d'autre part sur une actualisation de la littérature, le SIGN (53) estime avec un niveau de preuve entre 2++ et 3 :

- qu'il n'y a pas de données suffisantes pour conclure en ce qui concerne le risque de pré-éclampsie et d'HTA ;
- que les données recueillies à propos de la césarienne sont contradictoires ;
- qu'il n'y a pas de données fiables vis-à-vis du risque hémorragique.

Le SIGN recommande donc (53) une « prise en charge similaire à celle proposée aux femmes non épileptiques, bien qu'une induction du travail et une césarienne programmée puissent être envisagées en cas d'épilepsie mal contrôlée à l'approche du terme et de risque de crise durant l'accouchement » (avis d'experts).

Le SIGN (53) préconise également (grade D) « une prévention du risque de détresse respiratoire du nouveau-né par le doublement de la dose de cortisone habituellement administrée si le traitement antiépileptique est inducteur enzymatique ». Néanmoins, cette attitude ne repose sur aucune preuve scientifique fiable, et le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, en 2016 (294), s'est quant à lui positionné contre cette attitude (grade D).

**Concernant l'enfant**, les conclusions du SIGN de 2015 (53) sont les suivantes :

- une augmentation de la mortalité périnatale est considérée comme peu probable (329, 330). Néanmoins, des études postérieures à la publication du SIGN en 2015 viennent remettre en cause cette hypothèse (313, 321) ;
- les risques de retard de croissance/petit poids de naissance ainsi que d'un score d'Apgar bas et/ou d'admissions en soins intensifs semblent deux fois plus élevés en cas d'épilepsie qu'en

population générale (326, 329, 331), ces risques étant confirmés dans la méta-analyse récente de Viale *et al.* (2015) (320) et l'étude sur une large cohorte de Razaz *et al.* (2017) (321). L'étude de Viinikainen *et al.* (326) était une cohorte prospective qui a porté sur 127 patientes épileptiques sous traitement *versus* 58 patientes ayant un ATCD d'épilepsie non active, donc non traitées, *versus* une population contrôle de 24 778 femmes enceintes, grossesses gémellaires exclues. Dans cette étude, les risques étaient significativement augmentés chez les patientes sous traitement, mais pas chez les patientes sans traitement. Le rôle du traitement antiépileptique est difficile à déterminer : Viale *et al.* (2015) (320) retrouvent une augmentation du risque d'admission en soins intensifs néonataux en cas d'exposition aux antiépileptiques, tandis que l'étude de Razaz *et al.* (2017) (321) ne retient aucun effet délétère pour le fœtus ou l'enfant à naître ;

- l'effet direct des crises sur le fœtus est très mal connu. En théorie (312), les crises généralisées vont induire une acidose métabolique et une augmentation des lactates pouvant induire une souffrance fœtale transitoire. De plus, la crise s'accompagne d'une redistribution du volume sanguin en faveur des muscles et du cerveau, donc au détriment des autres organes dont l'utérus et le fœtus. L'augmentation de la pression intra-abdominale durant la crise peut également entraîner une diminution de l'apport circulatoire vers l'utérus. Enfin, si la crise s'accompagne d'une chute traumatique, elle peut entraîner une contusion utérine ou un décollement placentaire. Les crises partielles et/ou non convulsives, dans la mesure où elles n'entraîneraient aucune modification métabolique ou circulatoire, n'exposeraient pas aux mêmes risques. En pratique, seuls quelques *case reports* font état d'une possible souffrance cérébrale ou de complications graves induites par des crises (332-335). Par ailleurs, l'un des cas rapportés de la littérature fait état d'une bonne tolérance fœtale au cours d'une crise convulsive de 70 minutes survenue durant le travail, sans modification du statut acido-basique ni d'hypoxie chez la mère (336). À l'inverse, un autre cas de la littérature rapporte une souffrance fœtale à l'occasion d'une crise partielle complexe pendant l'accouchement s'étant accompagnée de contractions utérines prolongées (335).

En 2014, Özdemir *et al.* (337) ont étudié les valeurs de gaz du sang artériel prélevés au cordon ombilical au moment de l'accouchement (uniquement par césarienne programmée) chez des patientes épileptiques et non épileptiques. Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes, même en ne retenant dans le groupe « épilepsie » que les patientes qui avaient présenté au moins cinq crises convulsives durant la grossesse.

Deux études ont analysé le devenir de l'enfant à la suite d'un état de mal épileptique survenu pendant la grossesse. L'étiologie était dans la majorité des cas en rapport avec une cause symptomatique aiguë, avec deux patientes sur 17 dans l'une (338) et une sur sept dans l'autre (339) étant considérées épileptiques, l'état de mal étant à chaque fois en rapport avec un arrêt de traitement. Rajiv et Radhakrishnan ont retrouvé des complications fœtales dans 43 % des cas, uniquement chez des patientes ayant une cause symptomatique aiguë : petit poids de naissance, détresse respiratoire, encéphalopathie anoxique, hémorragie cérébrale intraventriculaire (338). Dans l'étude de Lu *et al.*, rapportant sept cas dans laquelle les états de mal en rapport avec une éclampsie sont exclus, il y a deux décès maternels et deux avortements provoqués, et trois naissances vivantes, dont deux avec complications et une sans informations disponibles (339).

Les recommandations du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (294) donnent également des conseils sur le lieu et le mode d'accouchement, ainsi que sur les modes d'analgésie :

- « Il n'y a pas de précautions particulières en ce qui concerne le mode d'accouchement, sauf en cas d'épilepsie déséquilibrée (grade D). Dans cette situation, il est préférable que l'accouchement ait lieu dans un environnement pourvu d'un service de réanimation pour la mère et pour l'enfant, avec un monitoring constant durant le travail. » C'est également la position du NICE en 2012 (44) : « Si le risque de crise durant l'accouchement est estimé faible, un monitoring intermittent est suffisant » (preuve de niveau 4) ;
- « Pas de précautions particulières non plus quant à l'usage des drogues induisant le travail » (avis d'experts).

- « Un accouchement dans l'eau peut être autorisé au cas par cas, après discussion avec l'épileptologue, chez des patientes n'ayant plus de traitement et libres de crises depuis suffisamment longtemps » (avis d'experts) ;
- « Il est préférable que la patiente épileptique, durant le travail, bénéficie d'une sage-femme dédiée spécifiquement et uniquement à sa prise en charge, afin de pouvoir dépister et prévenir rapidement les facteurs favorisants de crise : hyperventilation, douleur mal contrôlée, déshydratation, oubli de traitement. » Cette recommandation est également retenue par le SIGN en 2015 (mise à jour 2018) (53) (avis d'experts) ;
- « Concernant la prise en charge de la douleur, elle doit être optimisée au maximum afin d'éviter une réaction en cascade conduisant à favoriser l'émergence d'une crise (manque de sommeil, stress émotionnel, hyperventilation, douleur). Toutes les méthodes peuvent être envisagées : stimulation transcutanée, inhalation de monoxyde d'azote, anesthésie locorégionale » (avis d'experts). « Concernant cette dernière, il faut envisager l'usage de péthidine avec prudence (effet potentiellement abaissant du seuil convulsivant) et lui préférer la diamorphine » (niveau de preuve 3 – grade D) ;
- « En cas d'anesthésie générale, il faut éviter péthidine, kétamine, et sevoflurane, là encore du fait d'une possible diminution du seuil épileptogène, voire d'un effet pro-convulsivant propre pour le sevoflurane » (preuve de niveau 3 basé sur deux cas rapportés et un commentaire).

#### ► **Recommandations**

**R161. L'accouchement à domicile n'est pas recommandé pour une femme ayant une épilepsie. (AE)**

**R162. L'accouchement dans l'eau n'est pas recommandé pour une femme ayant une épilepsie. (AE)**

**R163. En fonction des risques pour l'enfant à naître, il est recommandé d'informer le pédiatre et l'équipe de la maternité de façon à adapter la surveillance néonatale et le niveau de soins au niveau de risque pédiatrique. (AE)**

**R164. En raison de la prise de traitement potentiellement tératogène, il est recommandé d'informer les professionnels de santé prenant en charge le nouveau-né de réaliser au plus tôt après la naissance une évaluation de l'enfant et de mettre en place un suivi post-natal adapté si celui-ci est nécessaire. (AE)**

**R165. Dans le post-partum, il est recommandé de réajuster la posologie du traitement antiépileptique si elle a été modifiée au cours de la grossesse. (AE)**

**R166. Il est recommandé d'informer les parents des mesures de puériculture adaptées permettant d'éviter les traumatismes du nouveau-né en cas de crise chez la mère : change sur un support bas, accompagnement par une tierce personne lors du bain, installation en face à face pour une alimentation par biberon etc. et sur les particularités du post-partum (vigilance par rapport à la dette de sommeil, horaires de prises de traitement). (AE)**

#### **4.4.4 Allaitement**

L'allaitement est source d'inquiétude vis-à-vis d'effets indésirables liés à la poursuite de l'exposition aux drogues, d'un risque de toxicité par accumulation (le métabolisme maternel n'assure plus l'élimination) ou bien au contraire du fait d'un possible effet de sevrage. Cette inquiétude se traduit en pratique par un moindre usage de l'allaitement chez les patientes épileptiques qu'en population générale (300).

D'un point de vue biologique, des études ont mis en évidence un passage probable dans le lait maternel de manière significative (au moins 60 %) pour le lévétiracétam et la primidone, et possible pour la gabapentine, la lamotrigine, et le topiramate. Il est improbable pour le valproate de sodium, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine (340). Néanmoins, il n'y a pas d'études identifiées ayant cherché à déterminer un effet toxique clinique (léthargie, somnolence) ou au contraire un effet de sevrage lié à l'allaitement ou à son absence. L'effet sur le neuro-développement de l'enfant est quant

à lui désormais bien documenté, grâce à deux études prospectives qui n'ont pas retrouvé d'effet délétère de la poursuite de l'exposition aux antiépileptiques par l'allaitement, chez des enfants testés à l'âge de 3 ans (341, 342).

► **Recommandations internationales**

**Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016 (294)**

Les nouveau-nés issus de mère sous antiépileptiques doivent faire l'objet d'une surveillance vis-à-vis du risque d'effets secondaires liés à l'exposition *in utero* (grade D).

Les mères avec épilepsie sous traitement doivent être encouragées à allaiter (grade C).

Au vu des données scientifiques actuelles, les mères peuvent être informées que le risque d'effets secondaires cognitifs n'est pas augmenté par l'allaitement (grade C).

**SIGN, 2015 (mise à jour 2018) (53)**

Toutes les mères doivent être encouragées à allaiter et recevoir le soutien de leur infirmière à domicile, de la sage-femme et du médecin traitant (avis d'expert).

Si la mère est traitée, les parents doivent être informés des signes de toxicité éventuels liés à l'allaitement. Une sédation potentielle doit être envisagée chez les enfants des patientes sous antiépileptiques à haute dose, polythérapie, ou traitement comportant primidone, lévétiracétam, gabapentine, lamotrigine, topiramate (grade D).

**NICE, 2012 (44)**

Toute femme ou jeune fille avec épilepsie doit être encouragée à allaiter, sauf en de très rares circonstances. L'allaitement par les patientes sous traitement antiépileptique est généralement sans danger et doit être encouragé. Cependant, chaque mère doit être soutenue dans le choix du mode d'alimentation de son enfant qui lui paraît le plus adéquat pour elle et sa famille [2004].

► **Recommandation**

**Il n'y a pas assez de données scientifiques pour se prononcer en faveur ou non de l'allaitement maternel chez une patiente ayant une épilepsie. Il n'y a pas de consensus du groupe de travail.**

**R167. L'allaitement maternel est à discuter au cas par cas chez une patiente ayant une épilepsie. (AE)**

#### **4.4.5 Suivi et adaptation du traitement antiépileptique**

Afin d'améliorer le contrôle des crises, il est parfois proposé d'effectuer des dosages répétés des taux sanguins médicamenteux, mais cette attitude pratique reste matière à controverse : l'American Academy of Neurology, l'American Epilepsy Society et les sociétés d'épileptologie et de gynécologie polonaises recommandent un « ajustement des posologies sur le monitoring des taux sanguins d'antiépileptiques (295, 329), plus particulièrement pour lamotrigine (LMT), carbamazépine (CBZ), et phénytoïne (PHT) (recommandations de grade B) ». En revanche, le NICE, en 2012 (44) et le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, en 2016 (294), « ne retiennent aucun argument décisif pour recommander une telle attitude de manière systématique » (preuve de niveau 4), tandis que la position du SIGN en 2015 (53) est un peu plus nuancée : « le dosage ne doit pas être systématique mais basé sur des données cliniques (augmentation de la fréquence des crises, suspicion de toxicité) sauf pour lamotrigine et lévétiracétam » (grade D).

Les recommandations du NICE de 2012 (44) sont basées sur celles émises par l'*International League Against Epilepsy* en 1993, et sur l'absence d'études randomisées ou de revue systématique.



Le SIGN, en 2015 (mise à jour 2018) (53), base ses recommandations sur une analyse de dix articles de la littérature. Les données rapportées permettent de conclure :

- il existe une diminution des taux sanguins d'antiépileptiques durant la grossesse pour la plupart des molécules utilisées, en rapport avec des modifications parfois importantes du métabolisme hépatique et rénal, du volume de distribution et de la concentration plasmatique d'albumine. Ces modifications semblent plus marquées pour la lamotrigine (LMT) et le lévétiracétam (LVT) ;
- l'interprétation de ces modifications et de leur retentissement clinique est complexe car même lorsque la concentration totale du produit est abaissée, la concentration libre peut rester stable, permettant d'assurer une protection maintenue contre les crises. Dans ces conditions, certains auteurs suggèrent qu'une augmentation des posologies sur la base des taux sanguins plutôt que sur la clinique exposerait les patientes à un risque de toxicité inutile (343) ;
- l'existence d'une corrélation entre la baisse des taux sanguins d'antiépileptiques et l'aggravation de la fréquence des crises est controversée : les études de Reisinger *et al.*, 2013 (344) (étude rétrospective, 115 grossesses pour 95 patientes sous LMT ou LVT) ; de Haan *et al.*, 2004 (345) (étude prospective observationnelle, suivi de 12 grossesses sous LMT) ; Pennell *et al.*, 2008 (346) (suivi prospectif de 53 grossesses sous LMT) établissent un lien entre ces deux facteurs. Par ailleurs, l'analyse du registre EURAP retrouvait, pour les patientes sous LMT, une plus grande probabilité de voir se détériorer la maladie épileptique ou de présenter des crises généralisées, et une moindre chance d'être libres de toute crise par rapport aux patientes sous d'autres monothérapies (347). D'autres études, en revanche, ne retrouvent pas cette corrélation : Tomson *et al.*, 1994 (348) (étude prospective de 93 grossesses pour 70 femmes sous CBZ ou PHT) ; Lander et Eadie, 1991 (349) (suivi *a priori* prospectif de 134 grossesses pour 105 patientes sous phénobarbital (PHB) ou PHT ou CBZ) ;
- Voinescu *et al.* (2018) ont effectué un suivi prospectif de 44 grossesses chez 44 femmes, avec des dosages systématiques effectués tous les 1 à 3 mois. Chez les patientes en monothérapie (n = 15), la chute du taux sanguin en-deçà de 35 % de la valeur pré-conceptionnelle s'accompagnait d'une aggravation de la fréquence des crises (350).

Le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, en 2016 (294), rapporte une revue systématique semi-récente ayant colligé six études sur le suivi et la prise en charge de l'épilepsie chez des patientes enceintes sous LMT (mono ou polythérapie). Les patientes qui avaient eu un suivi et une adaptation posologique uniquement sur des critères cliniques avaient un taux d'aggravation des crises de 0,73, alors que chez les patients qui avaient bénéficié d'un monitoring sanguin systématique, ce taux n'était que de 0,3. Néanmoins, le niveau de preuve est jugé 2-, car les populations sont jugées trop hétérogènes et une seule étude (de seulement 15 patientes) avait réellement comparé de manière directe les deux groupes (343).

En 2018, la première étude randomisée contrôlée multicentrique comparant ces deux attitudes thérapeutiques a été publiée (351). Les patientes épileptiques enceintes sous monothérapie par LMT, LVT, CBZ ou PHT ou polythérapie associant LMT et une autre de ces trois molécules ont été soumises à des dosages sanguins mensuels durant toute la grossesse. Dès que la concentration diminuait de plus de 25 % par rapport au taux sanguin pré-conceptionnel ou de début de grossesse, les patientes étaient randomisées en deux groupes. L'analyse a porté sur 127 patientes dans le groupe TDM (*therapeutic drug monitoring*) et 130 patientes dans le groupe CFM (*clinical features monitoring*). Le critère de jugement principal était le nombre de jours avant la survenue de la 1<sup>re</sup> crise puis des suivantes à partir de la randomisation. Ce critère, de même que le nombre de jours avec crises et le nombre de patientes ayant présenté au moins une crise, n'était pas significativement différent entre les deux groupes. L'analyse limitée aux patientes ayant présenté des crises tonico-cloniques généralisées ne retrouvait pas non plus de différence statistiquement significative. En conclusion, cette étude est en défaveur d'un monitoring systématique des taux sanguins d'antiépileptique. Néanmoins, les auteurs précisent que l'absence de différence pourrait être due à un effet de taille, le nombre de patientes recrutées étant estimé trop faible.

### ► Recommandations

**R168.** Lors d'un projet de grossesse, il est recommandé de renforcer l'information avant et pendant la grossesse : la patiente ne doit pas arrêter ou tenter de diminuer d'elle-même la posologie du traitement sans avis médical car cela peut être dangereux pour elle et pour son enfant à naître. (AE)

**R169.** En raison des risques potentiels de tératogénicité, il est recommandé d'évaluer l'intérêt du traitement antiépileptique avant la grossesse ou dès qu'un projet de grossesse est évoqué et d'envisager une diminution ou un arrêt de traitement, si l'épilepsie est bien contrôlée et la patiente informée du risque de récurrence des crises. (AE) Un équilibre doit être trouvé entre le risque minimal de tératogénicité et le risque minimal de crises tonico-cloniques généralisées. En cas d'épilepsie active, le but du traitement s'attachera principalement à éviter les crises tonico-cloniques généralisées ; les absences et les crises focales n'ayant pas de répercussions sur le fœtus.

**R170.** Une consultation spécialisée en préconceptionnel est recommandée pour permettre une discussion entre le neurologue et la patiente en vue d'adapter au mieux le traitement à la pathologie et d'adapter la posologie à la dose minimale efficace. (AE)

**R171.** Pour les épilepsies complexes, lors d'un projet de grossesse, une consultation préconceptionnelle pluridisciplinaire est indispensable (concertation entre le gynécobstétricien, le neurologue, et éventuellement un généticien) afin de permettre une concertation avec les soignants de première ligne (médecin traitant, gynécologue, sage-femme etc.). Elle doit se conclure par un projet de prise en charge périnatale adaptée à chaque cas et donner lieu à un compte rendu écrit. (AE)

**R172.** Quand la grossesse est découverte alors qu'elle n'a pas été planifiée, il est recommandé une consultation urgente avec un neurologue et un suivi par un gynécologue. Une fois la grossesse débutée, il n'est pas recommandé de modifier le traitement antiépileptique sans avis spécialisé. (AE)

**R173.** Un dosage des antiépileptiques en préconceptionnel, (qui sert de référence et qui permettra une surveillance pendant la grossesse) est à réaliser au cas par cas, plus particulièrement pour les femmes sous antiépileptiques susceptibles d'avoir des modifications majeures de leur clairance au cours de la grossesse (lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, mais aussi phénobarbital, phénytoïne, topimaratate et zonisamide). (AE)

#### 4.4.6 Intérêt de l'acide folique et de la vitamine K durant la grossesse ou après l'accouchement

##### ► Supplémentation en acide folique

La prise d'acide folique, à la posologie de 0,4 mg par jour depuis la période préconceptionnelle et durant le premier trimestre de grossesse, est recommandée pour toutes les femmes enceintes, en raison de la mise en évidence d'un effet protecteur vis-à-vis du risque de malformations congénitales et plus particulièrement de défaut de fermeture du tube neural (352).

Chez la femme ayant une épilepsie traitée, quelques études ont mis en évidence un taux sanguin d'acide folique significativement plus bas que dans la population contrôle, avec une corrélation entre ce déficit et le *risque de malformations congénitales* (353, 354). Il a donc été suggéré que ce trouble du métabolisme des folates, favorisé ou provoqué par les médicaments antiépileptiques, serait impliqué dans la survenue des malformations (53) (niveau de preuve 2+), ce qui a donc conduit à proposer une supplémentation à fortes doses (5 mg par jour). Néanmoins, les études sur l'intérêt de cette supplémentation peinent à démontrer un effet protecteur convaincant : Ban *et al.* (355), considérant que toutes les études précédentes, pouvaient avoir été négatives (356-360) du fait d'imprécisions sur la dose d'acide folique administrée ou sur la période et la durée de la

supplémentation, ont mené une large étude de cohorte issue d'un recueil de données à partir du système d'assurance de santé national en prenant en compte ces facteurs. Le taux de malformations reste malgré tout supérieur, quelle que soit la dose de la supplémentation en folates. Néanmoins, cette étude met en évidence une prescription vraisemblablement trop tardive de cette supplémentation : moins de 20 % des patientes sont sous folates avant ou durant le premier mois de grossesse, alors que la fermeture du tube neural a lieu durant le premier mois de grossesse. En restreignant leur analyse aux quelques cas de patientes qui ont effectivement eu une prescription appropriée en dose et sur le plan temporel (n = 66), l'*odd-ratio* passe de 1,75 (IC 95 % : 1,01-3,03) à 1,52 (IC 95 % : 0,16-14,16).

Très récemment, une équipe norvégienne s'est penchée sur les possibles « *effets cognitifs et neuro-développementaux* » de la supplémentation en acide folique (361). Les femmes enceintes étaient recrutées de manière prospective lors de la réalisation des échographies fœtales, et les informations concernant leur pathologie (épilepsie) ainsi que leur traitement (antiépileptique, acide folique) recueilli à ce moment-là. Un dosage du taux de folates plasmatiques était également effectué entre la 17<sup>e</sup> et la 19<sup>e</sup> semaine de gestation. Des questionnaires étaient ensuite appliqués pour déterminer si les enfants issus de ces grossesses, à 18 puis 36 mois, présentaient des troubles du langage ou des traits autistiques. Concernant le risque de troubles du spectre de l'autisme, chez les patientes épileptiques traitées, il était significativement plus élevé chez les enfants issus d'une grossesse sans supplémentation par rapport à une grossesse supplémentée (à 18 mois, ORa : 5,9 (IC 95 % : 2,2-15,8 ; à 36 mois : 7,9 (IC 95 % : 2,5-24,9)). Ce risque n'était pas retrouvé chez les patientes épileptiques non traitées. Par ailleurs, le degré d'atteinte autistique suggéré par les questionnaires était d'autant plus sévère que le taux plasmatique et la posologie de folates administrée durant la grossesse étaient faibles (361). Concernant le risque de troubles du langage, il était estimé quatre à cinq fois plus élevé que la population contrôle lorsqu'il n'y avait pas de supplémentation (à 18 mois, aOR : 3,9 (IC 95 % : 1,9-7,8) ; à 36 mois : aOR : 4,7 (IC 95 % : 2,0-10,6)), mais ce risque chutait à 1,7 lorsque la femme enceinte avait bénéficié d'une administration d'acide folique, à condition que cette dernière ait bien débuté 4 semaines avant la conception et ait été poursuivie durant tout le premier trimestre de grossesse (à 18 mois, aOR : 1,7 (IC 95 % : 1,2-2,6) ; à 36 mois : aOR : 1,7 (IC 95 % : 0,9-3,2),  $p = 0,13$ ) (362). Ces données viennent donc confirmer l'intérêt de l'acide folique sur le devenir cognitif de l'enfant, déjà suggéré par l'étude de Meador *et al.*, qui avait retrouvé un QI significativement supérieur en cas de supplémentation en acide folique (QI moyen = 108 [IC 95 % : 106-111]) par rapport à l'absence de supplémentation (QI moyen = 101 [IC 95 % : 98-104]) (363).

Une étude retrospective unicentrique hongroise utilisant les données issues du registre EURAP a retrouvé un effet protecteur de l'administration de folates vis-à-vis du risque de fausses couches spontanées, chez les patientes traitées par valproate de sodium. Cet effet protecteur ne ressortait pas de manière significative pour les autres monothérapies testées (CBZ, PHB, PHT) (364).

## Recommandations internationales

### *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016 (294)*

La prise de 5 mg d'acide folique par jour chez toutes femmes souffrant d'épilepsie, avant la conception et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre devrait être proposée, dans le but de diminuer le risque de malformations congénitales majeures (avis d'expert).

La prise préconceptionnelle d'acide folique de 5 mg/j pourrait aider à réduire le risque de troubles neuro-développementaux liés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques (grade C).

### *SIGN, 2015 (mise à jour 2018) (53)*

Une supplémentation en acide folique ayant pour but de réduire le risque de malformations congénitales doit être proposée aux femmes ayant une épilepsie et un désir de grossesse ainsi qu'à celles enceintes pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (grade C).

Les patientes sous VPA devraient être informées qu'une supplémentation en acide folique pourrait réduire le risque de fausses couches spontanées (grade D).

Posologie de l'acide folique :

- 400 microgrammes par jour chez les femmes avec épilepsie sans traitement antiépileptique (grade A) ;
- 5 mg par jour pour :
  - ▶ femmes ayant une épilepsie nécessitant la poursuite d'un traitement (grade D),
  - ▶ femmes ayant une épilepsie sans traitement antiépileptique mais ayant des antécédents familiaux ou un enfant précédemment né avec un défaut de fermeture du tube neural (grade A),
  - ▶ femmes ayant une épilepsie sans traitement antiépileptique mais ayant un index de masse corporelle > 30 (grade A) (365).

NICE, 2012 (44)

L'administration de 5 mg/j d'acide folique doit être proposée à toute femme ou jeune fille sous traitement antiépileptique avant le début d'une éventuelle grossesse [2004].

### Recommandations

**En population générale, la supplémentation en acide folique est efficace s'il est pris précocement pour diminuer le risque de malformations congénitales et en particulier le défaut de fermeture du tube neural.**

**La prise préconceptionnelle d'acide folique 5 mg/j pourrait aider à réduire le risque de troubles neuro-développementaux liés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques.**

**R174. Chez toutes les femmes ayant une épilepsie nécessitant la poursuite d'un traitement antiépileptique, la prise de 5 mg d'acide folique par jour doit être proposée au moins 4 semaines avant la conception et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre (12 semaines d'aménorrhée), dans le but de diminuer le risque de troubles cognitifs. (AE)**

**Chez la patiente avec épilepsie mais sans traitement, la dose est la même qu'en population générale, soit 0,4 mg par jour. (AE)**

**R175. Le bénéfice de la supplémentation en acide folique, avant la conception et en début de grossesse, n'étant pas établi pour les malformations liées aux antiépileptiques tératogènes, le suivi pré et post-natal sera identique que la patiente en ait reçu ou non. (AE)**

#### ▶ Administration de vitamine K

Du fait de leur caractère fréquemment inducteur enzymatique, les antiépileptiques ont été suspectés d'interagir avec le métabolisme des facteurs de coagulation, et plus particulièrement de diminuer la synthèse de vitamine K, aussi bien du foie de la mère que de celui du fœtus.

Néanmoins, les quelques études observationnelles n'ont jamais réussi à mettre en évidence une agmentation du risque de saignement chez le nouveau-né (366, 367) ou d'hémorragie du *post-partum* chez la mère (368), même en réduisant l'analyse aux patientes sous inducteurs enzymatiques (368). Vu le faible nombre d'études, dont une seule réalisée de manière prospectiv (366), la plupart des *guidelines* considèrent que le niveau de preuve est insuffisant pour proposer des recommandations spécifiques.

### Recommandations internationales

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016 (294)

Les nouveau-nés de mère avec épilepsie traités par des antiépileptiques inducteurs enzymatiques doivent recevoir 1 mg de vitamine K par voie IM pour prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né (avis d'experts).

Il n'y a pas assez de données pour proposer une administration systématique de vitamine K par voie orale afin de prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né chez les femmes avec épilepsie sous traitement inducteurs enzymatiques (au cours de la grossesse) (grade D).

Les données sont insuffisantes pour recommander de donner de la vitamine K aux femmes avec épilepsie enceintes afin de prévenir l'hémorragie du *post-partum* (avis d'experts).

#### SIGN, 2015 (mise à jour 2018) (53)

Tous les enfants nés de mère épileptique doivent recevoir une injection IM de vitamine K de 1 mg à la naissance, à moins qu'il n'y ait une contre-indication (grade D).

S'il y a des facteurs de risques supplémentaires d'hémorragie du nouveau-né (exemples : maladie hépatique chez la mère, accouchement prématuré anticipé), une administration maternelle de vitamine K1 oral (phytomenadione 10 mg par jour) doit être envisagée durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (grade D).

#### NICE, 2012 (44)

Tous les enfants nés de mère avec épilepsie sous inducteurs enzymatiques doivent recevoir 1 mg de vitamine K à la naissance, par voie parentérale [2004].

Remarque : comme le rappelle le SIGN en 2015 (mise à jour 2018), cette attitude ne diffère donc pas de celle adoptée pour tous les enfants en population générale, qui reçoivent systématiquement cette supplémentation à la naissance.

### Recommandation

**R176. Il est recommandé une supplémentation systématique en vitamine K de 2 mg *per os*, à la naissance comme pour les enfants en population générale. Cette supplémentation est renouvelée à J3 et à 1 mois si l'enfant a des facteurs de risque particuliers. (AE)**

#### 4.4.7 Malformations congénitales et leur dépistage

L'augmentation du risque de malformations congénitales chez l'enfant issu de mère épileptique est bien documentée, avec d'innombrables publications ayant mis en avant l'effet tératogène de la plupart des antiépileptiques. Récemment, deux méta-analyses, incluant respectivement 96 (369) et 50 études (370) ont été réalisées, permettant un calcul du risque lié à l'exposition à des molécules antiépileptiques en monothérapie, en comparaison à des patientes épileptiques non traitées et/ou à des patientes non épileptiques et non exposées au traitement. Le registre européen des grossesses de patientes épileptiques sous traitement (371) a également publié de nouveaux résultats, permettant une analyse des taux de malformations congénitales majeures sous huit monothérapies antiépileptiques. Les résultats de ces trois publications sont repris dans le Tableau 8.

Tableau 8. Risque et prévalence des malformations congénitales après exposition à une monothérapie anti-épileptique

	Veroniki <i>et al.</i> , 2017 (369) - Méta-analyse	Weston <i>et al.</i> , 2016 (370) - Méta-analyse			Tomson <i>et al.</i> , 2018 (371) - Étude de cohorte (registre EURAP)
	Odds Ratio (OR) patientes avec épilepsie exposées vs patientes avec épilepsie non traitées (IC 95 %)	Risque Relatif (RR) patientes avec épilepsie exposées vs patientes avec épilepsie non traitées (IC 95 %)	RR patientes avec épilepsie exposées vs population saine (IC 95 %)	Prévalence des malformations congénitales majeures (IC 95 %)	Prévalence des malformations congénitales majeures (IC 95 %)
CBZ	<b>1,37</b> <b>(1,10-1,71)</b> N = 8437 vs 7275	<b>1,5</b> <b>(1,03-2,19)</b> 17 études - n = 3058 vs 1287	<b>2,01</b> <b>(1,20-3,36)</b> 8 études - n = 137 vs 2146	3,71 % ** (3,19-4,27) 30 études - n = 4666	5,5 % (4,5-6,6) n = 1957
PHB	<b>1,83</b> <b>(1,35-2,47)</b> n = 1709 vs 7275	1,95 (0,97-3,93) 13 études - n = 385 vs 645	<b>2,84</b> <b>(1,57-5,13)</b> 5 études - n = 345 vs 1591	7,10 % (5,36-9,08) 23 études - n = 709	6,5 % (4,2-9,9) n = 294
PHT	<b>1,69</b> <b>(1,30-2,17)</b> n = 2 237 vs 7 275	<b>2,4</b> <b>(1,42-4,08)</b> 15 études - n = 640 vs 1 256	<b>2,38</b> <b>(1,12-5,03)</b> 5 études - n = 477 vs 987	5,38 % ** (4,22-6,67) 25 études - n = 1279	6,4 % (2,8-12,2) n = 125
TPM	<b>1,9</b> <b>(1,17-2,97)</b> n = 599 vs 7275	1,99 (0,65-6,08) 2 études - n = 114 vs 688	<b>3,69</b> <b>(1,36-10,07)</b> 1 étude - n = 359 vs 442	4,28 % (2,65-6,29) 3 études - n = 473	3,9 % (1,5-8,4) n = 152
VPA	<b>2,93</b> <b>(2,36-3,69)</b> n = 4 455 vs 7 275	<b>3,13</b> <b>(2,16-4,54)</b> 14 études - n = 1 923 vs 1 259	<b>5,69</b> <b>(3,33-9,73)</b> 7 études - n = 467 vs 1 936	9,09 %** (8,02-10,23) 26 études - n = 2 565	10,3 % (8,8-12,0) n = 1 381
ETX	<b>3,04 (1,23-7,07)</b> n = 61 vs 7 275	NA	NA	NA	NA
LMT	0,96 (0,72-1,25) n = 6 290 vs 7 275	1,07 (0,64-1,77) 3 études - n = 2 453 vs 728	1,68 (0,78-3,65) 3 études - n = 1 628 vs 1 560	2,31 % (1,87-2,78) 7 études - n = 4 195	2,9 % (2,3-3,7) n = 2 514
LVT	0,72 (0,43-1,16) n = 1 015 vs 7 275	0,32 (0,10-1,07) 2 études - n = 367 vs 688	2,16 (0,76-6,17) 1 étude - n = 450 vs 442	1,77 % (0,98-2,79) 3 études - n = 817	2,8 % (1,7-4,5) n = 599
GBP	1 (0,47-1,89) n = 329 vs 7 275	1,16 (0,23-5,93) 2 études - n = 45 vs 688	0,61 (0,07-5,18) 1 étude - n = 145 vs 442	1,47 % (0,26-3,64) 3 études - n = 190	NA
OXZ	1,32 (0,72-2,29) n = 372 vs 7 275	2,75 (0,53-14,43)	1,94 (0,53-7,15)	2,39 % (0,85-4,68)	3 % (1,4-5,4) n = 333

	Veroniki <i>et al.</i> , 2017 (369) - Méta-analyse	Weston <i>et al.</i> , 2016 (370) - Méta-analyse			Tomson <i>et al.</i> , 2018 (371) - Étude de cohorte (registre EURAP)
		2 études n = 21 vs 386	1 étude - n = 182 vs 442	4 études - n = 238	
PRM	1,22 (0,65-2,12) n = 224 vs 7 275	2,81* (1,13-7,02) 4 études - n = 106 vs 397	NA	8,49 % (4,13-14,22) 6 études - n = 110	NA
ZNS	NA	NA	0,44 (0,02-7,93) 1 étude - n = 90 vs 442	0,28% (0,25-2,39) 1 étude - n = 90	NA
Clonazepam	1,13 (0,59-2,02) n = 375 vs 7 275	NA	NA	NA	NA
VGB	2,27 (0,49-7,93) n = 23 vs 7 275	NA	NA	NA	NA
Clobazam	3,48 (0,52- 13,84) n = 11 vs 7 275	NA	NA	NA	NA
<p>Les <i>odds-ratios</i> considérés comme statistiquement significatifs sont en <b>gras soulignés</b>.            CBZ = carbamazépine, PHB = phénobarbital, PHT = phénytoïne, TPM = topiramate, VPA = valproate de sodium, ETX = ethosuximide, LMT = lamotrigine, LVT = lévétiracétam, OXZ = oxcarbamazépine, PRM = primidone, ZNS = zonisamide, VGB = vigabatrin</p> <p>* PRM : perte de significativité en utilisant un modèle aléatoire, RR = 3,92 (0,76-20,14)            **CBZ : en utilisant un modèle aléatoire, prévalence = 4,93 % (3,84-6,16)            **PHT : en utilisant un modèle aléatoire, prévalence = 6,26 % (4,37-8,47)            **VPA : en utilisant un modèle aléatoire, prévalence = 10,93 % (8,91-13,13)</p>					

Ces données mettent donc en évidence :

- un effet tératogène semble établi pour le valproate de sodium, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et probablement le topiramate ;
- cet effet est différentiel d'une molécule à une autre, le valproate de sodium apparaissant comme le plus toxique ;
- l'exposition à l'éthosuximide semble s'accompagner d'une augmentation du risque de malformations, mais la méta-analyse ne regroupe que 61 grossesses ;
- l'utilisation de lamotrigine ou de lévétiracétam n'induit pas d'augmentation du risque malformatif ;
- les autres molécules testées l'ont été sur de petits effectifs.

Par ailleurs, dans l'étude de cohorte de Tomson *et al.*, 2018 (371), un effet dose-dépendant a pu être mis en évidence pour le valproate de sodium, le phénobarbital, la carbamazépine et la lamotrigine. Concernant cette dernière, son innocuité n'est donc pas parfaite : le taux de malformations de 2,5 % lorsque la posologie reste inférieure ou égale à 325 mg par jour passe à 4,3 % pour une dose supérieure. Une autre méta-analyse, dédiée spécifiquement aux grossesses exposées à la lamotrigine (372), confirme l'absence de risque de malformations, mais l'existence d'un effet dose n'était pas retrouvé de manière systématique : présent dans l'étude de Morrow *et al.* (373) (comparaison à une population de femmes épileptiques non traitées), mais absent dans l'étude de Hernandez-Diaz *et al.* (374) (comparaison à une population saine).

La méta-analyse de Weston *et al.* (370), ainsi que l'étude de cohorte de Tomson *et al.* (371), se sont toutes deux attachées à rechercher un effet malformatif spécifique, organe par organe. Les

malformations les plus fréquemment rencontrées touchent le système cardiaque. La carbamazépine est associée à une augmentation spécifique du risque de malformations cranio-faciales et de fente palatine, tandis que l'usage du valproate de sodium s'accompagne d'une augmentation du risque pour tous les organes examinés : tube neural, système cardiaque, sphère cranio-faciale, membres et squelette (370). Pour les autres molécules, aucun effet spécifique n'était retrouvé, ou l'effectif analysable était jugé de trop petite taille pour conclure.

Concernant la polythérapie, elle est réputée plus à risque de tératogénicité que la monothérapie, avec des taux de malformations qui seraient plus élevés selon le SIGN de 2015 (53) (niveau de preuve 2+ à 3) et le NICE de 2012 (44) (faible niveau de preuve). Ce postulat a été remis en question récemment car certaines études semblent indiquer que c'est la présence de certaines molécules (notamment le valproate de sodium) plutôt que la polythérapie elle-même qui engendrerait un risque élevé (375). Néanmoins, Vajda *et al.* (376), dans une étude de cohorte basée sur le registre australien des grossesses sous anti-épileptiques, retrouvent bien un taux de malformations sous polythérapie supérieur à celui observé sous monothérapie (6,9 % *versus* 3,6 %, OR = 1,96 ; IC 95 % : 1.14–3.39), après exclusion des grossesses exposées au valproate de sodium. Cette différence pourrait cependant être due à un effet tératogène d'une autre molécule employée, le topiramate, plutôt qu'à la polythérapie elle-même : l'analyse spécifique du topiramate retrouvait, en effet, une augmentation du taux de malformations plus importante dans les polythérapies incluant cette molécule, ce qui n'était pas le cas avec le lévétiracétam. On remarquera que le taux de malformations sous polythérapie excluant le topiramate reste plus élevé que celui rapporté sous monothérapie (6,55 % *versus* 2,4 %), mais ce résultat n'est pas discuté par les auteurs.

Concernant la possibilité d'un effet propre de la maladie épileptique sur l'embryogénèse, les données sont moins nombreuses. Nous avons trouvé seulement deux études directement consacrées à ce sujet :

- Holmes *et al.* (377), dans une étude de cohorte prospective, retrouvent un taux de malformations congénitales majeures plus élevé chez les enfants issus de mère épileptiques traitées (n = 316) par rapport à une population contrôle de sujets sains (n = 508), tandis qu'il n'y avait pas de différence entre population contrôle et mère épileptique n'ayant plus de traitement au moment de la grossesse (n = 98) ;
- Fried *et al.* (378) ont réalisé une méta-analyse reprenant toutes les études où il existait une possibilité de comparer un groupe de patientes épileptiques traitées (n = 2 492) et non traitées (n = 400). Sur dix études retenues, la comparaison entre les deux groupes permettait de calculer un *odds-ratio* de 1,92 (IC 95 % : 0,92-4), qui n'était pas considéré comme significatif par les auteurs. De plus, ces derniers mettaient en évidence un biais de publication qui, une fois corrigé, aboutissait à un *odds-ratio* de 0,99 (IC 95 % : 0,49-2). Cette méta-analyse ne comportait pas de groupe contrôle permettant de vérifier que les mères épileptiques non traitées n'ont en effet pas de risque supérieur à la population générale.

Ces deux études sont par ailleurs menées sur des effectifs modestes, voire petits, et ne prennent pas en compte l'influence des crises. En effet, il est fort probable que les patientes non traitées ont une épilepsie en rémission, voire guérie et n'ont fait aucune crise durant la grossesse, ce qui n'est pas le cas chez une partie des patientes sous traitement. Elles ne permettent pas d'éliminer formellement un effet délétère des crises sur le développement normal du fœtus.

D'autres études, dont l'objectif principal n'était pas l'analyse du risque malformatif chez les patientes non traitées, apportent également des données faisant suggérer l'absence d'effet délétère de l'épilepsie en elle-même, en tout cas lorsque cette dernière est bien contrôlée (326, 379, 380). En revanche, une importante étude de cohorte suédoise de 2017 (321) vient contredire cette hypothèse. L'analyse rétrospective de près d'1 million et demi de grossesses, dont plus de 5 000 chez des patientes ayant une épilepsie, à partir de plusieurs fichiers nationaux retrouve, après ajustement sur un certain nombre de facteurs maternels, une augmentation du risque de malformations fœtales chez les patientes ayant une épilepsie en comparaison à une population saine. Mais lorsque l'analyse est faite au sein des mères ayant une épilepsie, en comparant patientes traitées et non



traitées, ce risque n'est pas retrouvé, ce qui amène les auteurs à conclure que « l'usage des antiépileptiques durant la grossesse ne s'accompagne généralement d'aucun effet nocif maternel ou foetal, bien qu'un effet tératogène spécifique à certaines molécules doit être pris en compte ». En effet, ce résultat bien différent d'études similaires (369) s'expliquerait en premier lieu par un usage très répandu et largement majoritaire de la lamotrigine et de la carbamazépine, peu, voire, non tératogènes. Dans ces conditions, l'augmentation du risque observée par rapport à la population contrôle ne pouvant être mise sur le compte des antiépileptiques, les auteurs suggèrent que leurs résultats seraient liés à la maladie ayant une épilepsie elle-même.

### **Les autres facteurs de risque associés (récurrence du risque de malformations congénitales)**

Trois études de cohortes ont rapporté une augmentation du risque de malformations congénitales si un premier enfant exposé pendant la grossesse aux antiépileptiques était né avec une malformation (371, 381, 382). Les autres facteurs de risque rapportés dans l'étude de Tomson *et al.* comportaient : une origine asiatique plutôt qu'europpéenne, le sexe masculin (lié à l'hypospadias) et enfin une épilepsie de type généralisé idiopathique plutôt qu'une épilepsie focale. La prise d'acide folique et la survenue de crises généralisées n'avaient en revanche pas d'influence (371).

#### **► Rapport de l'ANSM de 2019**

En avril 2019, l'ANSM a publié un état des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux liés à l'utilisation des antiépileptiques au cours de la grossesse (383). En ce qui concerne les malformations congénitales, si aucun risque ne peut être totalement écarté, le niveau de risque peut être hiérarchisé selon les antiépileptiques (notamment par comparaison à la fréquence globale de « base » observée dans la population générale). Le valproate de sodium est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations.

L'ANSM alerte sur deux autres substances qui ont un profil de sécurité d'emploi au cours de la grossesse particulièrement préoccupant (en fonction de leur profil de risque et d'utilisation) : topimaraté et prégabaline (et gabapentine proche structurellement).

Au final, les données disponibles en avril 2018 au moment de la rédaction du rapport permettent de classer les antiépileptiques en fonction du risque global de malformations (383) :

- fréquence globale de malformations augmentée par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3 %) pour : valproate de sodium (fréquence globale augmentée par 4-5), topiramate phénobarbital/primidone (par 3), carbamazépine (fos)phénytoïne (par 2-3) ;
- risque potentiel (signal) ou toxicité particulière à considérer pour : prégabaline, gabapentine (?), zonisamide, felbamate, vigabatrin ;
- fréquence globale de malformations ne semblant pas augmentée (avec un niveau de données disponibles différent suivant la substance). Pour autant, l'augmentation d'un type de malformations en particulier ne peut être écartée pour : oxcarbazépine, lévétiracétam, lamotrigine ;
- absence de données (ce qui ne permet aucune conclusion) pour : eslicarbazépine, éthosuximide, lacosamide, pérampantel, rétigabine, rufinamide, tiagabine.

#### **► Recommandations internationales**

### **NICE, 2012 (44)**

Les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux (*cf. infra*) doivent faire l'objet d'une discussion avec les femmes et jeunes filles en âge de procréer (ou de leurs aidants, le cas échéant), en estimant la balance bénéfique/risque de chacune des drogues. Le problème spécifique du valproate doit être abordé, en étant conscient que des doses > 800 mg et une polythérapie incluant du VPA sont associés à un risque plus élevé.

S'informer des dernières données disponibles sur le risque de malformations liées à l'usage d'un antiépileptique lorsqu'on prescrit ce dernier à une patiente en âge de procréer.

Chercher l'équilibre optimal de la maladie (objectif zéro crise) avant la conception et durant la grossesse, tout en cherchant à utiliser la dose efficace la plus faible possible ? Éviter la polythérapie si possible.

Toute patiente enceinte sous traitement antiépileptique doit bénéficier d'une échographie fœtale haute résolution à la recherche d'anomalies structurales. Cet examen doit être réalisé entre la 18<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine de gestation, par un radiologue expérimenté. Un examen plus précoce pourrait permettre une détection plus rapide des malformations.

### **SIGN, 2015 (mise à jour 2018) (53)**

Une évaluation détaillée de l'anatomie fœtale à la recherche d'anomalies congénitales doit être offerte à toute patiente épileptique enceinte entre 18 et 20 semaines de gestation (avis d'experts).

Les patientes épileptiques doivent être informées que le VPA est associé à un risque plus élevé de tératogénicité que les autres antiépileptiques (niveau D). Elles doivent également être informées que les polythérapies incluant du VPA sont à plus haut risque malformatif que ceux n'en contenant pas (niveau D).

Le VPA doit être évité autant que possible durant toute la grossesse (avis d'experts). Autant que possible, les polythérapies incluant du VPA doivent être évitées du fait de l'augmentation du risque de malformations congénitales (avis d'experts).

Chez une femme en âge de procréer, et plus particulièrement si elle envisage une grossesse, les antiépileptiques autres que le VPA doivent être privilégiés. Cependant, le VPA est parfois la seule molécule efficace, et le recours à celle-ci ne doit donc pas être totalement exclu (avis d'experts).

Toute patiente épileptique ayant déjà donné naissance à un enfant souffrant de malformation congénitale après exposition aux antiépileptiques durant la grossesse doit pouvoir bénéficier d'une réévaluation par un obstétricien et un épiléptologue avant toute future grossesse.

### **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016 (294)**

Les patientes épileptiques souhaitant planifier une grossesse doivent bénéficier d'une prise en charge par un clinicien compétent en épiléptologie et partageant la décision à propos du choix et de la dose d'antiépileptique en se basant sur le risque encouru par le fœtus et le contrôle des crises (avis d'experts).

Les patientes épileptiques doivent être rassurées quant au risque très faible de malformations congénitales s'il n'y a pas d'exposition aux antiépileptiques durant la période péri-conceptionnelle (grade C).

Les femmes doivent être informées que le risque de malformations congénitales du fœtus dépend du type, du nombre et de la dose d'antiépileptiques administrés (grade B).

La dose minimale efficace de l'antiépileptique le plus approprié doit être utilisée (grade B).

L'exposition au valproate et autres polythérapies doit être minimisée en modifiant le traitement avant la conception, selon les recommandations de l'épiléptologue et après une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices potentiels (avis d'experts).

#### **► Recommandations**

**Selon les données actuelles, l'épilepsie non traitée et stabilisée ne semble pas augmenter le risque de malformations congénitales.**

**R177. Les patientes ayant une épilepsie doivent être informées que le risque de malformations congénitales du fœtus est fonction du type, du nombre et de la dose d'antiépileptiques administrés (AE).**

**R178. Les patientes ayant une épilepsie doivent être informées que le valproate de sodium est associé à un risque plus élevé de tératogénicité que les autres antiépileptiques. (AE) Elles doivent également être informées que les polythérapies incluant du valproate de sodium sont à plus haut risque malformatif que ceux n'en contenant pas. (AE)**

**R179. Le valproate de sodium doit être évité autant que possible durant toute la grossesse, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie, du fait de l'augmentation du risque de malformations congénitales. (AE) Si le valproate est indispensable, il doit être prescrit à la dose minimale efficace.**

**R180. Le suivi échographique doit être adapté au niveau de risque de malformations. L'échographiste effectuant les examens de dépistage doit être informé de la prise de médicament antiépileptique et du risque tératogène. En cas de risque élevé, une échographie supplémentaire peut être proposée au premier trimestre, en concertation avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal. (AE)**

**R181. Il est recommandé au prescripteur de s'informer des dernières données disponibles sur le risque de malformations liées à l'usage d'un antiépileptique lorsqu'on prescrit ce dernier à une patiente en âge de procréer. (AE)**

**Concernant la question de la transmission du risque de tératogénicité par le sujet masculin exposé aux antiépileptiques, il y a peu d'éléments de réponse. Pour certains antiépileptiques, des tests de mutagénicité ou les répercussions du traitement sur la reproduction sont mentionnés dans les RCP. Une réponse au cas par cas peut aussi être apportée par le Centre Régional de Pharmacovigilance ou le Centre de référence des agents tératogènes (CRAT).**

**R182. Il est recommandé aux prescripteurs de s'informer auprès du CRAT (AE). Il appartient au prescripteur de délivrer aux couples une information claire et complète sur les traitements mis en place, les potentiels effets tératogènes et les bénéfices attendus. (AE)**

#### **4.4.8 Troubles neuro-développementaux liés à l'exposition aux antiépileptiques**

Il ne semble pas y avoir de lien entre les troubles cognitifs des enfants nés de mère épileptique et la maladie elle-même : l'*American Academy of Neurology* et l'*American Epilepsy Society*, dans leur revue de 2009 (329), citent deux études prospectives, de classe 2, qui n'ont pas retrouvé d'atteinte cognitive significativement différente chez les enfants nés de mères épileptiques par rapport à une population contrôle, lorsque la grossesse s'était déroulée sans prise de médicament anti-épileptique (384, 385).

En revanche, une plus grande fréquence de troubles neuro-développementaux chez ces enfants, secondaire à l'exposition *in utero* aux anti-épileptiques, a été suspectée dès les années 1990 (386-388). Par la suite, de nombreuses études sont venues corroborer ces données, avec ces dernières années la publication de plusieurs méta-analyses et revues systématiques de la littérature (389-391).

##### **► Valproate de sodium (VPA)**

Le VPA est probablement la molécule dont les effets ont été les plus étudiés, avec un effet délétère confirmé dans pratiquement toutes les publications. Les effets rapportés sont :

- ***un retard de développement global***, mesuré par l'évaluation du QI chez les enfants d'âge scolaire ou d'autres échelles diverses chez les enfants plus jeunes. Dans les études observationnelles prospectives, le **QI moyen** chez les enfants sous VPA est mesuré entre 93 et 98 (363, 392, 393), correspondant à une chute d'environ 9 points par rapport à une population contrôle de femmes non épileptiques (393) ou par rapport à des enfants nés de mères traitées par lamotrigine (363, 390). Dans la méta-analyse de Banach *et al.* (2010) regroupant sept études, le QI moyen global

est mesuré à 83,9 (IC 95 % : 64,2-103), significativement différent du groupe contrôle (389). Le QI performance et le QI verbal sont également abaissés de manière significative. L'atteinte des capacités verbales est retrouvée de manière assez constante dans toutes les études (363, 391-393), mais d'autres secteurs de la sphère cognitive sont parfois retrouvés déficitaires : mémoire (363, 392), fonctions non verbales (363, 393), fonctions exécutives (363), représentation spatiale (393).

**Le risque relatif** de retard développemental est multiplié par 7,4 (IC 95 % : 3,00-18,46) dans la méta-analyse de Veroniki *et al.* (2017) (391), et rapporté comme 26 fois supérieur à la normale (IC 95 % : 4,9-139,0) dans l'étude de Cummings *et al.* (retard développemental : 23 [soit 39,6 %] des exposés au VPA vs deux enfants [soit 4,5 %] dans le groupe contrôle) (394).

**La prévalence** de cette atteinte cognitive serait de 39 % chez des enfants exposés au VPA (394), avec une atteinte jugée légère, c'est-à-dire  $\leq 1$  DS dans 31 % des cas et significative (entre 1 et 2 DS) chez 8 % des enfants. Cette étude comportait 58 enfants exposés au VPA, sachant qu'il existe un biais probable de sélection puisque les mères étaient identifiées sur registre de manière rétrospective et invitées secondairement à réaliser cette évaluation cognitive de leur enfant. Il est probable que les mères inquiètes d'un développement anormal aient été plus promptes et plus nombreuses à répondre positivement. Un tel biais de recrutement n'est pas rare dans ce type d'étude (392, 394, 395). La prévalence peut être estimée indirectement par la nécessité d'une aide éducationnelle, considérée comme indiquée chez 19 % des enfants exposés à moins de 800 mg de VPA par jour, et chez 37 % de ceux exposés à une dose supérieure (393).

Il existe un effet dose-dépendant (363, 390, 392, 393), et possiblement un effet protecteur de l'acide folique. Sur ce dernier point cependant, les résultats sont discordants selon les études (363, 393) ;

- des troubles du spectre de l'autisme (391, 395-397) : la prévalence de l'autisme chez l'enfant exposé *in utero* au VPA, déterminée dans l'étude de Christensen *et al.* (397), par le croisement de données recueillies sur des registres nationaux au Danemark, est de l'ordre de 2,5 %, pour une moyenne nationale de 0,48 % (IC 95 % : 0,46-0,51), ce qui représente un risque relatif (*hazard ratio*) de 5,2 (IC 95 % : 2,7-10,0) par rapport à la population générale. En incluant de manière plus large tous les troubles du spectre de l'autisme, la prévalence atteint 4,42 % (IC 95 % : 2,59-7,46), avec un *hazard ratio* mesuré à 2,9 (IC 95 % : 1,7-4,9). Cette prévalence atteint 7,7 % (2/26) dans l'étude de Wood *et al.* (395), mais cette dernière comprend un biais de recrutement. Enfin, la méta-analyse de Veroniki *et al.* (391), qui regroupe cinq études, aboutit à un calcul du risque relatif de dyspraxie et d'autisme 17 fois supérieur (OR : 17,29 ; IC 95 % : 2,4-217) à celui d'une population d'enfants issus de mères épileptiques non traitées ;
- autres troubles neurodéveloppementaux : outre l'autisme, une imputabilité du VPA a été suggérée dans l'apparition de dyspraxie, TDAH (troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité), troubles du comportement adaptatif et émotionnel (391, 396, 398, 399). Dans l'étude prospective observationnelle de Bromley *et al.*, 2013 (396), la prévalence de l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux, incluant les troubles du spectre de l'autisme, atteignait 12 % des 50 enfants exposés au VPA en monothérapie et 15 % en cas de polythérapie incluant du VPA (n = 20), contre 1,87 % chez les 214 enfants du groupe contrôle, ce qui représentait un *odds-ratio* significativement supérieur, multipliant le risque par six (IC 95 % : 1,65-24) chez les enfants sous monothérapie et par dix (IC 95 % : 1,82-49) en cas de polythérapie. Les troubles du spectre de l'autisme étaient l'atteinte la plus fréquemment retrouvée (13 enfants/19), devant le TDAH (n = 3) et la dyspraxie (n = 3). Le risque de TDAH serait de 21,4 % (IC 95 % : 8,30-40,95) contre 7 % en population générale selon Cohen *et al.* (2013) (399), mais il s'agit d'une évaluation basée sur un questionnaire de l'entourage de l'enfant et non pas d'un diagnostic établi par un professionnel. Ce risque n'est pas retrouvé dans la méta-analyse de Veroniki *et al.* (2017) (391). Le comportement adaptatif est significativement perturbé dans deux études (398, 399), avec dans les deux cas une évaluation à base d'un questionnaire de l'entourage.

### ► Carbamazépine (CBZ)

Concernant la CBZ, aucune diminution significative des capacités cognitives évaluées par une

mesure du QI global n'a été retrouvée dans les trois méta-analyses récentes (389-391), ni dans la plupart des études prospectives ou rétrospectives (363, 393, 396). Néanmoins, Baker *et al.*, en 2015 (393), retiennent une diminution des capacités verbales et une augmentation de la fréquence des enfants avec un QI bas. En restreignant l'analyse aux études ayant mesuré le QI avec l'échelle de Weschler, Banach *et al.* (389) retrouvent, quant à eux, une diminution du QI performance par rapport au groupe contrôle.

Concernant les troubles plus spécifiques du développement, on retient quatre études négatives (391, 396, 398, 399) et deux études positives, suggérant une prévalence des retards de développement de 20 % (*odds-ratio* de 7,7 [IC 95 % : 1,4-43,1]) (394) et une fréquence des troubles autistiques atteignant 5,9 % (2/34) après exposition *in utero* à la CBZ (395). Ces deux études comportent un recrutement sur sollicitation, après identification des mères sur registre.

### ► Phénytoïne

- Les méta-analyses de Bromley *et al.*, en 2014, et de Veroniki *et al.*, en 2017 (390, 391), n'ont pas retrouvé d'atteintes cognitives, globales ou spécifiques. La revue de la littérature de Bromley *et al.*, en 2014 (390), identifie cependant une étude ayant rapporté des diminutions des capacités de langage (400), une étude sur 18 enfants exposés par rapport à 30 contrôles rapportant un décalage de tenue de la position assise (401), et enfin une étude retrouvant un retard du développement moteur chez 15 enfants (402).
- L'*American Academy of Neurology* et l'*American Epilepsy Society* en 2009 (340) rapportent quant à elles une étude de classe 2 (403) et deux études de classe 3 (386, 402) qui auraient montré une augmentation du risque de troubles cognitifs chez les enfants exposés.
- Les autres études sont négatives (363, 399).

### ► Lamotrigine (LMT)

Les études et méta-analyses ayant évalué les capacités cognitives globales ne rapportent aucune différence statistiquement significative chez les enfants exposés *in utero* au LMT par rapport à un groupe contrôle (363, 390, 391, 393, 394).

Néanmoins, des atteintes cognitives spécifiques ont été rapportées, notamment un déficit des capacités verbales en comparaison aux capacités non verbales à 6 ans (363), une diminution des capacités verbales à 36 mois (404), et enfin de possibles difficultés en motricité, perception visuelle et coordination motrice (405). D'autres études sont négatives : Bromley *et al.* (406) ne retrouvent aucune atteinte motrice, verbales ou non verbales à 2 ans, ainsi que sur la socialisation et aucune atteinte cognitive spécifique n'est retrouvée chez Veroniki *et al.* (391) (méta-analyse sur le retard de langage et les troubles attentionnels), Cohen-Israel *et al.* (407) (troubles neuro-développementaux de manière générale), Deshmukh *et al.*, 2016 (398) (comportement adaptatif), Cohen *et al.*, 2013 (399) (comportement adaptatif et émotionnel).

Concernant le risque d'autisme, Bromley *et al.*, en 2013 (396), ne retrouvent pas de différence statistiquement significative. La méta-analyse de Veroniki *et al.* (391), regroupant cinq études, met en évidence un risque relatif supérieur à la population contrôle (OR : 8,88 ; IC 95 % : 1,28-112,00), mais la significativité disparaît après restriction de l'analyse aux études de qualité méthodologique élevée. En revanche, Veiby *et al.* (404), dans une étude prospective basée sur une invitation des mères à répondre à des questionnaires, évaluent la présence de traits autistiques probables chez 9,3 % des 44 enfants exposés à la LMT, contre 3,4 % dans la population contrôle, représentant un risque cinq fois supérieur (OR : 5,0, IC 95 % : 1,7-14,4,  $p < 0,05$ ).

### ► Phénobarbital (PHB)

La méta-analyse de Veroniki *et al.* (391) ne retient pas d'effets significatifs de l'exposition *in utero* au PHB sur le développement cognitif global, le développement psychomoteur, le langage, le risque de TDAH. Il n'y a pas d'étude sur l'autisme et ses troubles apparentés.

Les revues de la littérature (340, 389, 390) rapportent quatre études (408-411), dont une seule aurait démontré une atteinte cognitive, chez des sujets adultes exposés *in utero*, avec une diminution

estimée à 0,5 DS par rapport aux sujets contrôles (411).

#### ► **Levetiracetam (LVT)**

Les résultats rapportés par les deux études de cohorte et une méta-analyse ne retrouvent aucune atteinte cognitive ou neurodéveloppementale spécifique (391, 412, 413). Très récemment, une étude de cohorte basée sur l'exploitation de registres nationaux danois retrouve cependant une augmentation du risque de troubles du développement, mais le nombre d'enfants inclus est faible (12 enfants exposés à LVT) (414).

#### ► **Topiramate (TPM)**

Il y a très peu de données. La méta-analyse de Veroniki *et al.*, 2017 (391), ainsi que l'étude retrospective de Bromley *et al.* (413) ayant inclus 27 enfants de 5 à 9 ans exposés *in utero* au TPM sont négatives. En revanche, Rihtman *et al.*, 2012 et Bech *et al.*, 2018 (414, 415), retiennent une atteinte cognitive et/ou développementale mais le nombre d'enfants inclus reste faible (respectivement neuf et 27 enfants).

#### ► **Autres antiépileptiques et polythérapies**

Une méta-analyse concernant l'oxcarbazépine retient un risque de dyspraxie et d'autisme supérieur à la normale (OR : 13,5 ; IC 95 % : 1,3-221), mais la significativité disparaît après restriction aux études excluant les femmes traitées pour d'autres motifs que l'épilepsie, ou après exclusion des patientes fumeuses ou consommatrices d'alcool (391). Sur 44 enfants inclus, Bech *et al.* (414) ne retrouvent aucune augmentation significative du risque de troubles du développement.

Pour les polythérapies, des données anciennes comparant polythérapie *versus* monothérapie ont mis en évidence une atteinte cognitive plus marquée en cas de polythérapie. Néanmoins, le regroupement de molécules ayant des effets divers pose des problèmes méthodologiques, et cette comparaison n'est plus recommandée actuellement (390). Plusieurs auteurs suggèrent par ailleurs que l'effet néfaste des polythérapies peut être lié à l'effet particulier d'une des molécules associées, et non pas à l'association elle-même (375, 390).

Wood *et al.* (395), sur une petite population d'enfants exposés à une monothérapie CBZ ou VPA ou à une polythérapie contenant du VPA, retrouvent un taux d'enfants présentant un risque d'autisme atteignant 7,7 % en monothérapie VPA contre 46,7 % en polythérapie VPA. Malgré cette différence importante, la dose est retenue comme facteur de risque indépendant tandis que la polythérapie ne l'est pas.

Dans leur méta-analyse, Veroniki *et al.* (391) ont analysé de manière séparée chaque monothérapie et chaque polythérapie. Ils retrouvent un effet significatif uniquement de l'association VPA + PHT + CBZ sur le développement psychomoteur, mais aucun effet significatif des différentes polythérapies testées sur le développement cognitif global.

#### ► **Rapport de l'ANSM 2019**

Le rapport de l'ANSM publié en avril 2019 (voir supra) indique que pour les troubles neuro-développementaux, quel que soit l'antiépileptique, les données sont très limitées et ne permettent pas de conclusion définitive, en dehors du valproate de sodium qui entraîne un risque avéré et élevé de troubles neuro-développementaux (cognitifs et comportementaux) (383).

L'ANSM alerte sur le topiramate qui a un profil de sécurité d'emploi au cours de la grossesse particulièrement préoccupant (en fonction de son profil de risque et d'utilisation) pour lequel il existe un risque potentiel (signal) de troubles neuro-développementaux.

Au total, les données disponibles en avril 2018 au moment de la rédaction du rapport permettent de classer les antiépileptiques en fonction du risque de troubles neurodéveloppementaux en (383) :

- risque avéré : valproate de sodium ;

- risque non exclu, à considérer : topiramate, carbamazépine, phénobarbital, primidone, (fos)phénytoïne ;
- données insuffisantes pour pouvoir conclure : eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampandol, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide ;
- données trop limitées pour permettre une conclusion définitive (pas de signal en termes de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans) : lamotrigine.

#### ► **Recommandations internationales**

##### **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016 (294)**

Les femmes avec épilepsie, ainsi que leurs partenaires, doivent être informés des possibles effets indésirables à long terme sur le développement neuro-cognitif de l'enfant exposé *in utero* au VPA (grade C).

L'exposition à la CBZ et la LMT ne semble pas induire d'effets neuro-développementaux, mais les données sont limitées. Il y a également peu d'éléments de preuves en ce qui concerne le LVT et la PHT. Les parents doivent être informés que les résultats sur le long terme sont basés sur un très petit nombre d'enfants (grade C).

##### **SIGN, 2015 (mise à jour 2018) (53)**

Chez les femmes souffrant d'épilepsie nécessitant la poursuite d'un traitement durant la grossesse, les risques de crises, ainsi que les risques pour le fœtus, le nouveau-né et l'enfant doivent être discutés (avis d'experts).

Si les circonstances le permettent, un arrêt des antiépileptiques avant la conception doit être envisagé. Cette décision ne peut être prise que si l'épilepsie est en rémission, que le risque de récurrence est faible et que la patiente est consciente des risques que représente la récurrence des crises (avis d'experts).

Dans la mesure du possible, la grossesse doit être programmée avec la dose minimale efficace d'un seul antiépileptique, adapté à son syndrome épileptique. Si l'épilepsie est bien contrôlée et que la grossesse survient brusquement sous traitement, il y a probablement peu de bénéfice à diminuer encore le traitement (avis d'experts).

##### **NICE, 2012 (44)**

Discuter avec les patientes en âge de procréer (ainsi que les adolescentes susceptibles de garer un traitement à long terme) et/ou les parents/entourage, si nécessaire, des risques de malformations et possiblement de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant à naître. Évaluer les risques et les bénéfices de chaque molécule séparément. Discuter spécifiquement du risque lié à l'usage du VPA en gardant à l'esprit que des doses élevées (supérieure à 800 mg/j) ainsi que les polythérapies incluant du VPA sont à plus grand risque.

Prendre en considération les dernières données disponibles concernant les risques sur l'enfant à naître lors de la prescription d'un antiépileptique chez une femme ou une jeune fille en âge de procréer.

L'objectif est l'absence de crises avant la conception et durant toute la grossesse (particulièrement chez les patientes présentant des crises de type généralisé tonico-clonique).

L'objectif est l'absence de crise avant et pendant la grossesse (*Aim for seizure freedom before conception and during*) mais le risque d'effets secondaires des antiépileptiques doit être considéré et l'usage de la dose minimale efficace recherché, dans la mesure du possible.

#### ► **Recommandations**

##### **R183. Les femmes avec épilepsie ainsi que leurs partenaires doivent être informés des**

**possibles effets indésirables à long terme sur le développement neurocognitif de l'enfant exposé in-utero au valproate de sodium (AE). Concernant les autres molécules antiépileptiques, les données sont limitées et ne permettent pas de conclure formellement. Ce risque doit faire l'objet d'une information auprès de la patiente, son partenaire et/ou entourage. (AE)**

**R184. Les enfants exposés au valproate de sodium durant leur vie fœtale doivent bénéficier d'un suivi pour le repérage de troubles du neurodéveloppement<sup>6</sup>. (AE)**

**R185. Il est recommandé de déclarer à la pharmacovigilance les troubles du neurodéveloppement des enfants de mères traitées par des antiépileptiques. (AE)**

#### 4.4.9 Risque de transmission de la maladie à l'enfant à naître

L'existence d'une participation génétique à la physiopathologie des épilepsies est connue depuis fort longtemps, mais le mode de transmission n'obéit que très rarement aux lois mendéliennes, laissant présager d'un mode d'hérédité extrêmement complexe et multifactoriel (influence polygénique mais également facteurs environnementaux). Ainsi, les études sur les paires de jumeaux consacrées aux épilepsies généralisées « idiopathiques » (ces dernières ayant été récemment re-baptisées génétiques) font état d'un taux de concordance entre jumeaux monozygotes variant de 64 à 82 %, ce qui laisse à penser que ces épilepsies n'ont pas un déterminisme exclusivement génétique (416-419).

D'abondantes données émanent de l'équipe de la Mayo Clinic, qui a mis en place dès les années 60 un projet de recueil systématique de données médicales de grande envergure au sein de la population du comté d'Olmsted-Rochester (*Rochester epidemiology project*). Ce système a permis la réalisation de nombreuses études épidémiologiques, dont plusieurs dans le domaine de l'épilepsie et plus particulièrement la génétique des épilepsies. La plus récente est une étude de cohorte reprenant les données médicales de 660 patients épileptiques et de 2 439 apparentés de 1<sup>er</sup> degré de ces patients (420). Toutes épilepsies confondues, l'incidence cumulée de la maladie atteignait 4,7 % chez les apparentés, ce qui représentait un risque relatif (RR) trois fois supérieur à celui de la population générale (RR : 3,3- ; IC 95 % : 2,75-5,99), et apparaissait en accord avec les données issues des études précédentes (1,5 à 7 %) (420). Le risque de transmission de la maladie apparaissait plus élevé en cas de cause estimée prénatale ou développementale (ratio standardisé d'incidence [SIR] = 4,3), comparé à une cause jugée post-natale (SIR = 1,8). Il était maximum en cas d'épilepsie généralisée idiopathique (SIR = 6), ce qui là est concordant avec les autres données de la littérature (421, 422).

Le risque d'avoir la maladie ne semble pas être le même pour les frères/sœurs que pour les descendants (423). Chez les enfants de parents épileptiques, l'incidence cumulée de la maladie varie entre 0,85 et 8,36 %, en fonction de plusieurs facteurs, l'un des plus importants étant le sexe du parent atteint (420, 424). Dans l'étude de Peljto *et al.* (420), 14 enfants nés de mère épileptique (n = 365) le sont également, avec une incidence cumulée à l'âge de 40 ans estimée à 5,4 %. Pour les enfants dont le père est porteur de la maladie (n = 279), le nombre d'enfants atteints est de quatre pour une incidence cumulée de 1,94 %. L'incidence de l'épilepsie était cinq fois supérieure chez les enfants de mère épileptique, mais n'était pas augmentée de manière significative chez les enfants de père épileptique. Cette influence de la transmission par le père ou la mère est également retrouvée dans d'autres études (425, 426). Selon Peljto *et al.* (420), il s'agirait en fait d'une non-augmentation du risque de transmission chez les sujets mâles du fait d'une diminution de la fertilité plus importante dans ce groupe.

Enfin, il existe également une influence de l'âge de début de la maladie (risque plus important en cas de début avant 20 ans) (424) et du nombre de personnes atteintes au sein de la même famille (44, 53).

<sup>6</sup> voir la RBP Troubles du neurodéveloppement. Repérage et orientation des enfants à risque [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque)



## ► Recommandations

**R186. L'information sur le risque de transmission peut inclure les éléments suivant (AE) :**

- **Même faible, le risque est plus important chez les patientes ayant une épilepsie généralisée idiopathique que chez les patientes ayant une épilepsie liée à des facteurs acquis ;**
- **Le risque de développer une épilepsie pour la plupart des enfants est faible quand il ne s'agit pas d'une épilepsie monogénique.**

## 4.5 Particularités de la prise en charge de la personne âgée (> 65 ans) ayant une épilepsie

### 4.5.1 Définition

La définition de la personne âgée retenue a été fixée aux patients de plus de 65 ans et couvre donc une population extrêmement hétérogène pour laquelle la démarche diagnostique, les options thérapeutiques et le suivi seront complètement différents (neurologue, gériatre, voire... médecin généraliste uniquement).

De fait, cette définition englobera :

- le sujet de plus de 65 ans, sans comorbidité ; par extension, quand le patient aura atteint plus de 75 ans, il sera classé par les gériatres comme « vigoureux » ;
- les patients classés fragiles selon la définition des gériatres (427) ;
- les patients dépendants et les patients institutionnalisés.

### 4.5.2 Données épidémiologiques

Avec le vieillissement de la population, on assiste à une augmentation de la proportion de sujets âgés ayant une épilepsie, avec environ 25 % des nouveaux cas d'épilepsie qui débuteraient aujourd'hui dans cette tranche d'âge (428). Ainsi, au Royaume-Uni, si l'incidence est estimée autour de 81/100 000 cas par an tous âges confondus, elle est de 86/100 000 par an entre 65 et 69 ans, et augmente à 135/100 000 par an après 80 ans (429). Dans cette population fragile, ayant souvent des comorbidités, la mortalité est deux à trois fois plus élevée que chez les sujets non épileptiques du même âge (7, 53). La prise en charge est complexe, d'une part en raison d'un diagnostic souvent difficile, et d'autre part en raison d'une marge thérapeutique étroite.

### 4.5.3 Difficultés diagnostiques

Chez la personne âgée, le diagnostic d'épilepsie est souvent évoqué à tort ou au contraire sous-estimé. Plusieurs études rétrospectives effectuées chez des patients âgés admis pour vidéo-EEG *monitoring* ont retrouvé un diagnostic alternatif de manifestations non épileptiques dans 36 % à 65 % des cas, soit un taux bien supérieur au pourcentage habituellement observé de 20 à 30 % en population générale (430-433). Les causes retrouvées semblent plus souvent d'ordre organique que chez les sujets jeunes, mais les crises psychogènes sont également possibles. Dans les études citées précédemment, elles représentent 10 à 56 % des causes non épileptiques. Les événements d'origine organique rapportés comprenaient des syncopes, des accidents ischémiques transitoires, des mouvements anormaux, des troubles du sommeil, des confusions et agitations, des troubles cognitifs, des *drop-attacks*, des chutes, des tremblements. Ces difficultés diagnostiques sont liées à de nombreux facteurs. D'une part, l'anamnèse est plus souvent imprécise du fait de l'absence de témoins (sujet vivant seul) ou de troubles cognitifs du patient. D'autre part, les causes de chutes ou de pertes de connaissance dans cette population sont multiples, et vont faire évoquer de nombreux autres diagnostics. Enfin, la symptomatologie critique peut être éteinte, plus fruste. Ainsi, les auras sont moins fréquemment rapportées, les automatismes sont plus rares, et la confusion post-critique plus prolongée (434).

Quelques études ont ainsi cherché à déterminer s'il existait des caractéristiques spécifiques de l'épilepsie du sujet âgé, notamment en ce qui concerne la sémiologie des crises. Elles retrouvent une plus grande fréquence de crises survenant au cours du sommeil (435), et un caractère plus souvent focal ayant moins tendance à la généralisation secondaire (435, 436).

Concernant les examens paracliniques, leur interprétation doit là encore être effectuée avec précaution, sous peine d'orienter à tort vers un diagnostic d'épilepsie.

L'EEG retrouve fréquemment des anomalies mais celles-ci ne sont pas forcément spécifiques. Ainsi, dans une population de patients âgés admis pour *monitoring* de longue durée, la proportion d'anomalies EEG concernait 26 % des sujets chez qui le diagnostic d'épilepsie avait été suspecté, puis finalement exclu après monitoring vidéo-EEG de longue durée (431). L'EEG n'est donc pas recommandé devant un malaise de description imprécise ou évocateur d'une syncope (81, 434). En revanche, il peut s'avérer très utile en cas d'état confusionnel prolongé ou fluctuant, permettant de confirmer ou au contraire d'exclure le diagnostic d'état de mal non convulsivant.

De même, l'existence d'anomalies structurales à l'IRM n'est pas rare dans cette population (atteinte des petits vaisseaux, infarctus ou méningiome « silencieux ») et leur présence ne signifie pas forcément que les manifestations suspectées sont d'ordre épileptique (434).

#### 4.5.4 Étiologies

Comme chez l'adulte jeune, la cause de l'épilepsie reste inconnue dans environ 30 % des cas (436) (étude rétrospective cas-contrôle). Les causes les plus fréquentes au sein de cette population sont :

- les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Après un AVC, le risque de développer une épilepsie est multipliée par 20 dans l'année qui suit l'événement (437). Par ailleurs, il existe des données suggérant une relation bi-directionnelle entre AVC et épilepsie (434). En effet, l'épilepsie de début tardif pourrait être un signe précurseur d'AVC : après 60 ans, les crises peuvent précéder un AVC parfois jusqu'à 4 ou 5 ans après le début de la maladie (risque d'AVC 1,5 fois plus fréquent quelle que soit la tranche d'âge) d'après une étude à partir d'un registre (438) et une étude cas-témoins (439), et les facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, hypercholestérolémie) et l'hypertrophie ventriculaire gauche sont plus fréquents en cas d'épilepsie à début tardif qu'en population générale (440, 441). Dans ces conditions, certains auteurs préconisent la réalisation d'un bilan cardiovasculaire en cas d'épilepsie débutant après 60 ans et sans étiologie retrouvée (439, 442) ;
- les démences et pathologies neuro-dégénératives : chez ces patients, le risque de crise est multiplié par six par rapport à des sujets du même âge non atteints ((443), étude cas-contrôle 145 patients vs 290 contrôles). Concernant la maladie d'Alzheimer plus particulièrement, ce risque est même multiplié par huit ((444) – étude prospective, suivi d'une cohorte de 458 patients déments ; *hazard ratio*, 8,06 ; IC 95 % : 3,23-16,61). Les pathologies neuro-dégénératives représenteraient ainsi 10 à 20 % des causes d'épilepsie chez la personne âgée (434), tandis que la prévalence de l'épilepsie chez les sujets ayant une démence serait entre 1,5 % et 3,6 % (444, 445). Il s'agit le plus souvent de crises partielles complexes, répondant bien au traitement, mais avec des effets secondaires touchant un tiers des patients (445). L'impact de la maladie épileptique sur l'atteinte cognitive dégénérative n'est pas connu (434) ;
- les traumatismes crâniens : ils représenteraient 20 % des causes du sujet âgé (446). Après un traumatisme crânien, le risque de développer une épilepsie est plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans (447) ;
- les tumeurs : suivant les études, les tumeurs sont la causes de 12 % à 33 % des épilepsies du sujet âgés (436, 448, 449) ;
- causes symptomatiques aiguës : même si elles ne doivent pas faire parler d'épilepsie au sens strict du terme, elles ne sont pas rares au sein de cette population fragile. Des crises peuvent survenir dans un contexte d'infection, troubles métaboliques, toxicité médicamenteuse. Elles peuvent également s'observer à la phase aiguë d'un AVC ou d'un traumatisme crânien.

#### 4.5.5 Difficultés et particularités thérapeutiques

L'épilepsie du sujet âgé est le plus souvent bien contrôlée, une monothérapie étant le plus souvent suffisante (436, 445).

En revanche, les effets secondaires sont particulièrement fréquents, touchant environ un tiers des sujets âgés (445, 450, 451), et rendent la marge thérapeutique plus étroite. En effet, il s'agit d'une population fragile, polyathologique et souvent polymédicamentée, ce qui induit un risque de mauvaise adhésion ou d'erreur de traitement (surtout s'il existe des troubles cognitifs associés), mais aussi d'interactions médicamenteuses, qui vont conduire à une toxicité accrue (434). Par exemple, l'usage de diurétiques thiazidiques, fréquemment employés chez ces patients ayant des pathologies cardiaques et rénales, majore le risque d'hyponatrémie observé avec la carbamazépine ou l'oxcarbazépine et va donc limiter leur emploi. De même, le nombre d'antiépileptiques peut entraîner une potentialisation des effets sédatifs chez les patients étant déjà sous traitement psychoactif (antidépresseurs, hypnotiques, etc.).

Outres ces problèmes d'interactions médicamenteuses, les modifications biologiques liées à la physiologie du vieillissement peuvent favoriser les effets secondaires : avec l'âge, on assiste à une diminution de la concentration des protéines se liant aux médicaments (albumine, alpha1glycoprotéine), et donc à une augmentation de la fraction libre des drogues. De plus, il semble que des modifications du nombre et des propriétés de certains récepteurs membranaires (par exemple aux benzodiazépines) puissent modifier la sensibilité aux drogues. Enfin, le vieillissement s'accompagne également d'une diminution de la fonction rénale et parfois hépatique, qui peut modifier la pharmacocinétique des médicaments administrés et favoriser leur toxicité (428).

Les comorbidités limitent le choix des molécules antiépileptiques utilisables chez la personne âgée, non seulement du fait des interactions médicamenteuses et de leur toxicité, mais aussi en raison d'un risque d'aggravation de certaines pathologies. Ainsi, les antiépileptiques bloqueurs des canaux sodiques peuvent aggraver les troubles de conduction cardiaque. Nombre d'antiépileptiques peuvent également réduire la densité osseuse, aggravant ainsi le risque d'ostéoporose et de fractures chez des patients qui ont un risque de chutes plus important que le reste de la population (290).

Enfin, le risque de réactions cutanées idiosyncrasiques avec des molécules antiépileptiques semble plus élevé chez les sujets âgés (452).

Concernant le choix des molécules, il existe peu d'études spécifiques à cette population. Seuls la lamotrigine (LMT), le valproate de sodium, la phénytoïne, la carbamazépine (CBZ), et enfin la gabapentine (GBP) ont parfois fait l'objet d'une analyse à part, le plus souvent au sein d'études plus larges mais ayant inclus des patients adultes de plus de 65 ans. Le NICE, en 2012, après une revue de l'ensemble de ces études, conclut à l'absence de différence d'efficacité (44). En ce qui concerne la tolérance, la carbamazépine s'accompagnait d'un plus grand nombre d'effets secondaires par rapport à la lamotrigine, mais cette différence n'était pas significative si la CBZ était sous forme à libération prolongée. La LMT s'accompagnait d'une perte de poids plus fréquemment que la CBZ et la GBP et d'un tremblement plus fréquent que la CBZ. Enfin, sous GBP, un risque de prise de poids et de rétention hydrique était plus fréquent qu'avec la LMT ou CBZ. Le topiramate, à faible dose (25-50 mg), est aussi efficace que des doses élevées dans cette population, mais les effets secondaires sont aussi fréquents (53). Sur le plan cognitif, le lévétiracétam a le profil de tolérance le plus favorable (comparaison à LMT ou phénobarbital, chez des patients Alzheimer) (53). De même, la phénytoïne et le valproate de sodium ne semblent pas s'accompagner d'effets cognitifs significatifs (451).

Dans l'ensemble, le choix de la molécule reposera donc sur les risques d'effets secondaires et les comorbidités associées plutôt que sur le profil d'efficacité de la molécule. Il est conseillé de débiter à faible dose, de procéder à une titration lente et de chercher la posologie minimale efficace.

#### 4.5.6 Avis du groupe de travail

La définition de la personne âgée retenue couvre une population extrêmement hétérogène. Elle englobe des sujets de plus de 65 ans sans comorbidité, des sujets dits « fragiles » et des patients dépendants ou institutionnalisés. Dans le premier cas de figure, il est probable que le patient rentrera dans une filière neurologique « classique » avec effectivement une évaluation vasculaire et cognitive ; en revanche, dans les deux dernières situations, les manifestations épileptiques pourraient témoigner d'une évolutivité d'une pathologie dégénérative déjà connue.

#### 4.5.7 Recommandations

##### ► Difficultés diagnostiques

**R187. Le diagnostic positif de l'épilepsie chez une personne âgée doit être effectué avec la même démarche que chez l'adulte. Les moyens nécessaires à l'identification d'une cause doivent être mis en œuvre quel que soit l'âge. (AE)**

**R188. Chez la personne âgée, en l'absence de cause évidente de crise symptomatique aiguë, l'épilepsie doit faire rechercher une pathologie neuro-dégénérative sous-jacente ou une pathologie cardio-vasculaire. Il est recommandé de réaliser un bilan cardio-vasculaire. Une évaluation cognitive systématique, avant la mise sous traitement, est hautement souhaitable. (AE)**

**R189. Après une première crise précoce (avant J7) survenant après une hémorragie cérébrale, il peut être discuté d'instaurer un traitement antiépileptique si le patient a plus de 65 ans. (AE)**

##### ► Difficultés et particularités thérapeutiques

**R190. Il n'y a pas d'urgence à débiter un traitement sans diagnostic fiable. L'instauration du traitement sera faite autant que possible lors d'une consultation auprès d'un neurologue, d'un neuropédiatre ou d'un médecin formé à l'épileptologie. (AE)**

**R191. Le choix de la molécule reposera sur le profil d'efficacité et sur la tolérance. Il est recommandé de rechercher la dose efficace la plus faible. (AE)**

**R192. Chez la personne âgée, il est recommandé d'être vigilant aux répercussions cognitives et comportementales du traitement antiépileptique. (AE)**

## 5. Validation

### 5.1 Avis de la Commission

Lors de la délibération du 21 janvier 2020, la Commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable à la recommandation de bonne pratique avec une demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

### 5.2 Adoption par le Collège de la HAS

Lors de la séance du 13 février 2020, le Collège de la HAS a demandé une relecture de la fiche de synthèse par l'Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC). Cette fiche a été également relue par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Le Collège de la HAS a adopté la recommandation de bonne pratique lors de la délibération du 8 octobre 2020.

## Annexe 1. Méthode de travail

### ► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

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 ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'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 vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

#### *Choix du thème de travail*

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

#### *Coordination du projet*

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### *Groupe de travail*

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

### *Rédaction de l'argumentaire scientifique*

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargé(s) de projet participe(nt) à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

### *Rédaction de la version initiale des recommandations*

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargé(s) de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### *Groupe de lecture*

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### *Version finale des recommandations*

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1).

### *Validation par le Collège de la HAS*

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

### *Diffusion*

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

#### ► **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables **sur le site unique DPI-Santé** : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>.

#### ► **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.



## Annexe 2. Recherche documentaire

### ► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2012 à janvier 2019. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à fin octobre 2019.

### Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la base Littérature scientifique en santé (LiSSa) ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le Tableau 9 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

**Tableau 9. Stratégie de recherche dans la base de données Medline**

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Épilepsie : prise en charge des enfants et des adultes</b>			
Recommandations		01/2012 – 10/2018	56
ÉTAPE 1	É (Epilepsy OR "Epilepsies, Partial! OR Epilepsy, Benign Neonatal OR Epilepsy, Generalized! OR Epilepsy, Post-Traumatic OR Epilepsy, Reflex OR Epileptic Syndromes!)/de OR (epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti		
ET			
ÉTAPE 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
<b>Épilepsie et contraception</b>			
Tout type d'étude		01/2012 – 01/2019	49
ÉTAPE 1			
ET			
ÉTAPE 3	(Contraception! OR Contraceptive Agents!)/de OR (contraception OR contraceptive)/ti,ab		
ET			

ÉTAPE 4 (Women! OR Female)/de OR (female OR women OR woman)/ti,ab

### Effets secondaires des antiépileptiques chez la femme enceinte

#### Méta-analyses, revues systématiques

01/2012 – 01/2019

9

ÉTAPE 1

ET

ÉTAPE 5 (Anticonvulsants/adverse effects OR Valproic Acid/adverse effects)/de OR (Abnormalities, Drug-Induced/de AND Anticonvulsants/de) OR ((anticonvulsant\* OR antiepileptic)/ti,ab AND (adverse OR side\*)/ti,ab)

ET

ÉTAPE 6 Pregnancy! OR Pregnancy Complications! OR Prenatal Exposure Delayed Effects OR Prenatal Injuries)/de OR (pregnant OR pregnancy)/ti,ab

ET

ÉTAPE 7 (metaanalys\* OR meta-analys\* OR meta analysis OR systematic review\* OR systematic overview\* OR systematic literature review\* OR systematical review\* OR systematical overview\* OR systematical literature review\* OR systematic literature search OR pooled analysis)/ti OR (Meta-Analysis OR Systematic Review)/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so

#### Essais contrôlés randomisés

01/2012 – 01/2019

1

ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 5 ET ÉTAPE 6

ET

ÉTAPE 8 random\*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt

#### Études comparatives

01/2012 – 01/2019

3

ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 5 ET ÉTAPE 6

ET

ÉTAPE 9 (clinical trial\* OR comparative stud\* OR versus)/ti OR Clinical Trial/pt OR Comparative Study/pt

#### Études observationnelles

01/2012 – 01/2019

46

ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 5 ET ÉTAPE 6

ÉTAPE 10 (cohort\* OR longitudinal stud\* OR follow-up stud\* OR prospective stud\* OR retrospective stud\*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de OR Observational Study/pt

### Transmission héréditaire de l'épilepsie

#### Méta-analyses, revues systématiques

01/2012 – 01/2019

14

ÉTAPE 1

ET

ÉTAPE 11 (Heredity OR Inheritance Patterns!)/de OR (heredit\* OR gene transmission OR genetic transmission OR inherit\*)/ti

OU

ÉTAPE 12 (Epilepsy/genetics OR Epilepsies, Partial/genetics! OR Epilepsy, Benign Neonatal/genetics OR Epilepsy, Generalized!/genetics OR Epilepsy, Post-Traumatic/genetics OR Epilepsy, Reflex/genetics OR Epileptic Syndromes!/genetics OR Epilepsy!/transmission OR Epilepsies, Partial!transmission OR Epilepsy, Benign Neonatal/transmission OR Epilepsy, Generalized!/transmission OR Epilepsy, Post-Traumatic/transmission OR Epilepsy, Reflex/transmission OR Epileptic Syndromes!/transmission)/de maj OR ((epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti,ab AND (genetic\* OR heredit\* OR gene OR genes OR transmission)/ti,ab)) AND ((Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities! OR Genetic Diseases, Y-Linked OR Pedigree OR Genetic Diseases, X-Linked! OR Genetic Predisposition to Disease)/de OR (X-linked\* OR Y-linked\* OR maternally inherited OR paternally inherited OR genetic predisposition OR genetic susceptibility)/ti,ab OR (congenital OR familial OR paternal OR maternal OR inherited OR pedigree)/ti)

ET

ÉTAPE 7

<b>Essais contrôlés randomisés</b> (ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 11) OU ÉTAPE 12) ET ÉTAPE 8	01/2012 – 01/2019	<b>1</b>
<b>Études comparatives</b> (ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 11) OU ÉTAPE 12) ET ÉTAPE 9	01/2012 – 01/2019	<b>8</b>
<b>Études observationnelles</b> (ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 11) OU ÉTAPE 12) ET ÉTAPE 10	01/2012 – 01/2019	<b>67</b>
<b>Reuves</b> (ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 11) OU ÉTAPE 12) ET ÉTAPE 13 review/ti OR Review/pt	01/2012 – 01/2019	<b>50</b>
<b>Traitement initial de l'épilepsie</b>		
<b>Recommandations</b> ÉTAPE 14 Epilepsy!/drug therapy OR Epilepsies, Partial!/drug therapy OR Epilepsy, Benign Neonatal/drug therapy OR Epilepsy, Generalized!/drug therapy OR Epilepsy, Post-Traumatic/drug therapy OR Epilepsy, Reflex/drug therapy OR Epileptic Syndromes!/drug therapy)/de OR ((epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti,ab AND (drug OR treatment* OR therap* OR management)/ti,ab) ET ÉTAPE 15 (initial treatment* OR Initial therap* OR initial drug* OR initial monotherap OR initial management OR newly diagnos* OR first-line OR first intention*)/ti,ab OR (initial treatment* OR initial therap* OR initial drug* OR initial monotherap* OR initial management OR newly diagnos* OR first-line OR first intention*)/ot ET ÉTAPE 2	01/2012 – 01/2019	<b>1</b>
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b> ÉTAPE 14 ET ÉTAPE 15 ET ÉTAPE 7	01/2012 – 01/2019	<b>24</b>
<b>Essais contrôlés randomisés</b> ÉTAPE 14 ET ÉTAPE 15 ET ÉTAPE 8	01/2012 – 01/2019	<b>41</b>
<b>Épilepsie et troubles psychiatriques : diagnostic</b>		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b> ÉTAPE 16 (Epilepsy OR Epilepsies, Partial! OR Epilepsy, Benign Neonatal OR Epilepsy, Generalized! OR Epilepsy, Post-Traumatic OR Epilepsy, Reflex OR Epileptic Syndromes!)/de maj OR (epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti ET ÉTAPE 17 (Mental Disorders!/diagnosis OR Mental Disorders!/diagnostic imaging)/de OR ((psychiatric OR mental OR depression OR anxiety)/ti,ab AND diagnos*/ti) ET ÉTAPE 7	01/2012 – 01/2019	<b>11</b>
<b>Essais contrôlés randomisés</b> ÉTAPE 16 ET ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 8	01/2012 – 01/2019	<b>4</b>
<b>Études comparatives</b> ÉTAPE 16 ET ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 9	01/2012 – 01/2019	<b>29</b>
<b>Études observationnelles</b> ÉTAPE 16 ET ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 10	01/2012 – 01/2019	<b>104</b>
<b>Reuves</b> ÉTAPE 16 ET ÉTAPE 17 ET ÉTAPE 13	01/2012 – 01/2019	<b>54</b>
<b>Épilepsie et troubles psychiatriques : prise en charge thérapeutique</b>		
<b>Recommandations</b> ÉTAPE 18 ((Epilepsy! OR Epilepsies, Partial! OR Epilepsy, Benign Neonatal OR Epilepsy, Generalized! OR Epilepsy, Post-Traumatic OR Epilepsy, Reflex OR Epileptic Syndromes!)/de OR (epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti,ab) AND (Comorbidity!/de OR comorbidit*/ti,ab) AND (Mental Disorders!/de OR psychiatric/ti OR (psychiatric comorbidit* OR mental disorder*)/ti,ab) OR ((Epilepsy/drug therapy OR Epilepsies, Partial!/drug therapy OR Epilepsy, Benign Neonatal/drug therapy OR Epilepsy, Generalized!/drug therapy OR Epilepsy, Post-Traumatic/drug therapy OR Epilepsy, Reflex/drug therapy OR Epileptic Syndromes!/drug therapy)/de OR ((epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti AND (drug OR treatment* OR therap* OR management)/ti)) AND (Mental Disorders!/drug therapy/de OR	01/2012 – 01/2019	<b>2</b>

((psychiatric OR mental OR depression OR anxiety)/ti,ab AND (drug OR treatment\* OR therap\* OR management)/ti))  
OR  
((Epilepsy OR Epilepsies, Partial! OR Epilepsy, Benign Neonatal OR Epilepsy, Generalized! OR Epilepsy, Post-Traumatic OR Epilepsy, Reflex OR Epileptic Syndromes!)/de OR (epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti) AND (Antidepressive Agents!/adverse effects OR Antidepressive Agents!/therapeutic use OR Antipsychotic Agents/adverse effects OR Antipsychotic Agents/therapeutic use OR Anti-Anxiety Agents/adverse effects OR Anti-Anxiety Agents/therapeutic use OR Sleep Aids, Pharmaceutical!/adverse effects OR Sleep Aids, Pharmaceutical!/therapeutic use OR Tranquilizing Agents!/adverse effects OR Tranquilizing Agents!/therapeutic use)/de AND (Anticonvulsants/therapeutic use OR Anticonvulsants/adverse effects)/de  
OR  
(Epilepsy/therapy OR Epilepsies, Partial!/therapy OR Epilepsy, Benign Neonatal/therapy OR Epilepsy, Generalized!/therapy OR Epilepsy, Post-Traumatic/therapy OR Epilepsy, Reflex/therapy OR Epileptic Syndromes!/therapy)/de AND Mental Disorders!/therapy/de

ET	ÉTAPE 2		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2012 – 01/2019	<b>16</b>
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 7			
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		01/2012 – 01/2019	<b>16</b>
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 8			
<b>Études comparatives</b>		01/2012 – 01/2019	<b>19</b>
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 9			
<b>Études observationnelles</b>		01/2012 – 01/2019	<b>51</b>
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 10			
<b>Revues</b>		01/2012 – 01/2019	<b>73</b>
ÉTAPE 18 ET ÉTAPE 13			
<b>Information à donner au patient et à son entourage</b>			
<b>Tout type d'étude</b>		01/2012 – 01/2019	<b>137</b>
ÉTAPE 19	((Epilepsy OR Epilepsies, Partial! OR Epilepsy, Benign Neonatal OR Epilepsy, Generalized! OR "pilepsy, Post-Traumatic OR Epilepsy, Reflex OR Epileptic Syndromes! OR (epilepsy OR epileptic OR epilepsies)/ti) AND ((Communication! OR Disclosure! OR Information Dissemination)/de OR disclosure/ti OR (information disclosure OR information sharing)/ti,ab) OR (Epilepsy OR Epilepsies, Partial! OR Epilepsy, Benign Neonatal OR Epilepsy, Generalized! OR Epilepsy, Post-Traumatic OR Epilepsy, Reflex OR Epileptic Syndromes!)/psychology/de AND (Patient Education as Topic! OR Counseling! OR Communication! OR Disclosure! OR Health Knowledge, Attitudes, Practice)/de		
<b>Épilepsie, grossesse et acide folique</b>			
<b>Tout type d'étude</b>		01/2012 – 02/2019	<b>35</b>
ÉTAPE 1			
ET			
ÉTAPE 20	(Pregnancy! OR Pregnancy Complications! OR Prenatal Exposure Delayed Effects OR Prenatal Injuries)/de OR (pregnant OR pregnancy OR fetus OR fetal)/ti,ab		
ET			
ÉTAPE 21	Folic Acid!/de OR (folic acid OR vitamin B9 OR pteroylglutamic acid OR vitamin M OR folacin OR folate)/ti,ab OR folic acid/ot		
<b>Épilepsie, grossesse et vitamine K</b>			
<b>Tout type d'étude</b>		01/2012 – 02/2019	<b>5</b>
ÉTAPE 1 ET ÉTAPE 20			
ET			
ÉTAPE 22	Vitamin K!/de OR (vitamin K OR vitamins K OR vitamin K1 OR vitamin K2 OR vitamin K3 OR phytonadione OR		

phytomenadione OR phylloquinone OR menaquinone OR  
menadione)/ti,ab

---

de : descripteur ; de maj : descripteur majoré ; ti : titre ; ab : résumé ; ! : explosion du terme générique ; ot : autre terme ; pt : type de publication ; ta : titre journal ; ad : affiliation

## Sites consultés

*Dernière consultation : août 2019*

Bibliothèque médicale Lemanissier  
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF  
Expertise collective INSERM  
Société française de médecine générale – SFMG  
Société française de neurologie  
Société française de neurologie pédiatrique

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ  
Alberta Medical Association  
Allied Health Evidence  
American Academy of Neurology  
American Academic of Pediatrics  
American Academy of Child and Adolescent Psychiatry  
American College of Physicians – ACP  
American Epilepsy Society  
Association of British Neurologists  
Australian Clinical Practice Guidelines  
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical  
Australian Paediatric Society  
BMJ Best Practice  
British Columbia Guidelines  
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH  
Canadian Paediatric Society  
Canadian Task Force on Preventive Health Care  
Centers for Disease Control and Prevention – CDC  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE  
Centre for Effective Practice  
CMA Infobase  
Cochrane Library  
College of Physicians and Surgeons of Alberta  
European Academy of Neurology  
European Academy of Paediatrics  
European Paediatric Neurology Society  
European Psychiatric Association  
Guidelines International Network – GIN  
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT  
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI  
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS  
International League Against Epilepsy – ILAE  
National Health Services Evidence  
National Health Services Innovation Observatory  
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE  
National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
New Zealand Guidelines Group – NZGG  
Paediatric Neurology Clinical Network  
Paediatric Society of New Zealand  
Public Health Agency of Canada  
Royal College of Paediatrics and Child Health  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN

Singapore Ministry of Health  
The Neurodiagnostic Society  
Tripdatabase  
U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF  
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines

### **Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à fin octobre 2019 dans Medline, sur la base des équations du Tableau 9 ainsi que sur les sites listés ci-dessus.

#### **► Critères de sélection des articles**

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou en anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'utilisateurs) ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse ;
- essais contrôlés randomisés ou non dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

#### **► Résultats**

Nombre de références identifiées : 972

Nombre de références analysées : 575

Nombre de références retenues : 452

## **Annexe 3. Questions retenues lors de la phase de cadrage**

### **1. Quelle est la démarche diagnostique initiale chez un patient ayant des manifestations cliniques évocatrices d'épilepsie ?**

- Qui pose le diagnostic ?
- Quels sont les éléments cliniques à rechercher ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Quels sont les troubles associés à l'épilepsie (en particulier les troubles psychiatriques) ?
- Quels sont les examens complémentaires à réaliser (place de l'EEG ; place de l'imagerie ; place des autres examens (électrocardiogramme, examen psychologique)) ?
- Quelle est la classification des épilepsies et des syndromes épileptiques ?

### **2. Quel est le traitement initial de l'épilepsie ?**

- Quels sont les principes généraux du traitement ? (Quand prescrire ? Qui prescrit ? Que prescrire : monothérapie ou association médicamenteuse ? Quels sont les critères de choix de la molécule ?)
- Quel est le traitement d'une crise épileptique ?
- Quel est le traitement pharmacologique des épilepsies ?

### **3. Quel est le suivi d'un patient ayant une épilepsie ?**

- Quel suivi mettre en place ? Qui réalise le suivi ?
- Quand envisager l'arrêt d'un traitement ?
- Quand orienter le patient ayant une épilepsie vers un centre de référence ou un dispositif de niveau 3 ?)
- Comment organiser la transition enfant adulte ?

### **4. Quelles sont les particularités de la prise en charge de l'épilepsie chez des enfants ayant un trouble neurodéveloppemental associé ?**

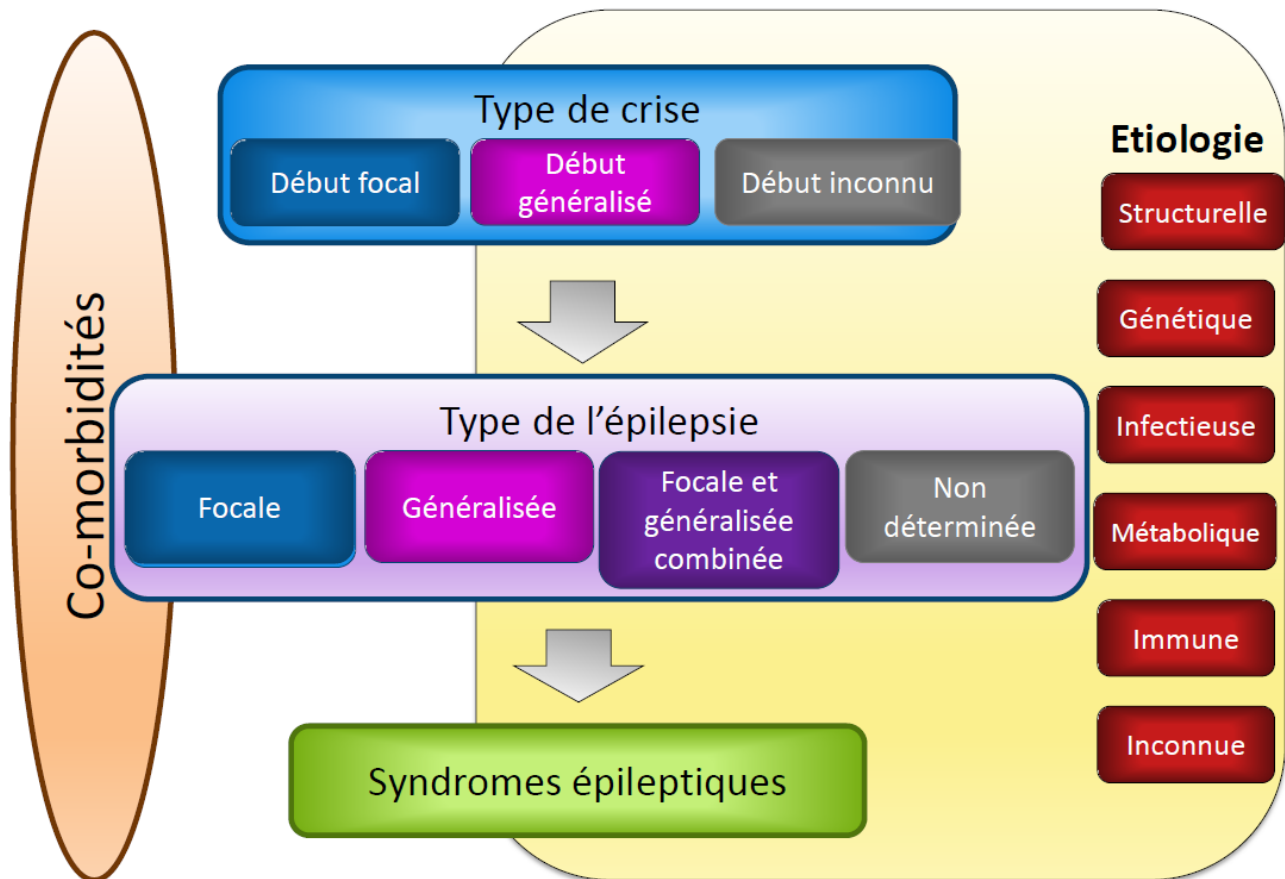
### **5. Quelles sont les particularités de la prise en charge des femmes en âge de procréer ayant une épilepsie ?**

### **6. Quelles sont les particularités de la prise en charge de l'épilepsie chez des patients ayant des troubles psychiatriques associés ?**

### **7. Quelles sont les informations sur la maladie à donner au patient et à son entourage ? (MSI)**

## Annexe 4. Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques

La figure ci-dessous représente la classification des épilepsies de l'*International League Against Epilepsy*, 2017 (46).





## Annexe 5. Rôles infirmiers

Trois rôles infirmiers :

- **infirmière d'éducation thérapeutique (IET)** : elle est expérimentée en épilepsie et formée en éducation thérapeutique ;
- **Infirmière spécialisée clinicienne (ISC)** : elle est expérimentée en épilepsie (pré-requis 2 ans), formée en ETP, en raisonnement clinique, et à la mise en oeuvre du protocole de coopération épilepsie (application des fiches techniques, réponse téléphonique, ateliers de simulation). Ce cursus a été validé par la HAS dans le cadre du protocole coopération épilepsie autorisé en 2016.
- **Infirmière de pratiques avancées (IPA)** en épilepsie : diplôme d'État en pratiques avancées.

Elles sont pivot dans le parcours du patient, ont UN seul objectif : éviter les ruptures de parcours par la prévention, le soin et l'accompagnement bio-psycho-social au long cours dès l'annonce diagnostique. Elles travaillent en réseau.

### Leurs missions

- Prévention ;
- **information, conseils, orientation vers les ressources de proximité ;**
- **écoute téléphonique ;**
- **dépistage/évaluation clinique-paraclinique** (bilan bio-psycho-social du patient) :
  - l'ISC : dans le cadre du protocole de coopération,
  - l'IPA est autonome pour effectuer toute action d'évaluation et surveillance clinique ou paraclinique (décret n° 2018-629 du 18 juillet 2018) ;
- **examen biologique, dosage :**
  - l'ISC réalise l'acte sur prescription médicale,
  - l'IPA est autonome pour prescrire tout examen biologique utile (décret n° 2018-629 du 18 juillet 2018) ;
- **examen EEG :**
  - l'ISC, si elle est aussi infirmière d'EEG, réalise l'EEG,
  - l'IPA est autonome pour demander un EEG (décret n° 2018-629 du 18 juillet 2018) ;
- **éducation thérapeutique du patient** : connaissance de la maladie, du traitement et effets secondaires, de la gestion des crises, prévention des situations à risques, adaptation à la vie quotidienne, adaptation au nouveau contexte de vie :
  - ISC : ETP sur proposition du médecin,
  - IPA : elle peut conduire en toute autonomie les actions d'orientation, d'éducation, de prévention et dépistage (décret n° 2018-629 du 18 juillet 2018) ;
- **évaluation et suivi de l'efficacité du traitement** (fréquence, intensité, types de crises) ;
- **gestion des médicaments antiépileptiques** de fond et d'urgence :
  - ISC : gestion du traitement en application du protocole de coopération,
  - IPA : en autonomie (possibilité d'utiliser les fiches techniques du protocole de coopération ou intervient selon le mode de coordination établi avec le médecin). L'IPA est autorisée à renouveler ou adapter la prescription médicale ;
- coordination des différents intervenants de la prise en charge incluant les aspects sociaux et environnementaux ;
- orientation du patient vers les ressources de proximité (éducatives, sociales, etc.).

## Annexe 6. Plans d'aménagement de la scolarité

Pour répondre aux besoins particuliers des élèves, l'Éducation nationale propose quatre plans d'aménagement de la scolarité :

- le projet d'accueil individualisé (PAI) ;
- le projet personnalisé de scolarisation (PPS) ;
- le plan d'accompagnement personnalisé (PAP) ;
- le programme personnalisé de réussite éducative (PPRE).

### PAI

- Aménagement de la scolarité.
- Traitement médical.
- Protocole d'urgence.

Le PAI est un document rédigé par le médecin scolaire, à partir de l'ordonnance signée par le médecin qui suit l'élève, à la demande de la famille, ou du chef d'établissement en accord avec la famille.

Le PAI est défini à l'article D. 351-9 du Code de l'éducation.

### PPS

- Orientation ou accompagnement.
- Aménagements et adaptations pédagogiques.
- Aide humaine.
- Attribution de matériels pédagogiques adaptés.

La famille saisit la MDPH (maison départementale des personnes handicapées) lorsque la situation de leur enfant répond à la définition du handicap posée dans l'article 2 de la loi de 2005.

Le PPS détermine et coordonne la scolarité et les actions répondant aux besoins de l'élève.

C'est un outil de suivi, réévalué au minimum une fois par an par l'équipe de suivi de scolarisation (ESS). L'enseignant référent assure le suivi de la mise en œuvre du PPS.

Le PPS est défini à l'article D. 351-5 du Code de l'éducation.

### PAP

- Aménagements et adaptations pédagogiques.

Pour les élèves porteurs de troubles des apprentissages, c'est un document rédigé par le médecin scolaire sur la base de son diagnostic et des bilans psychologiques et paramédicaux, fournis par la famille.

Il est proposé par l'établissement avec l'accord de la famille.

Le PAP est défini à l'article D. 311-13 du Code de l'éducation (voir aussi la loi n° 2013-595 du 8 juillet 2013 et la circulaire n° 2015-016 du 22 janvier 2015).

### PPRE

- Pratiques pédagogiques diversifiées et différenciées.

Il s'adresse aux élèves ayant une maîtrise insuffisante de certaines connaissances et compétences. Il organise l'accompagnement pédagogique différencié de l'élève.

Il est mis en place par le chef d'établissement et élaboré par l'équipe pédagogique.

## Annexe 7. Tableaux

### Liste des tableaux

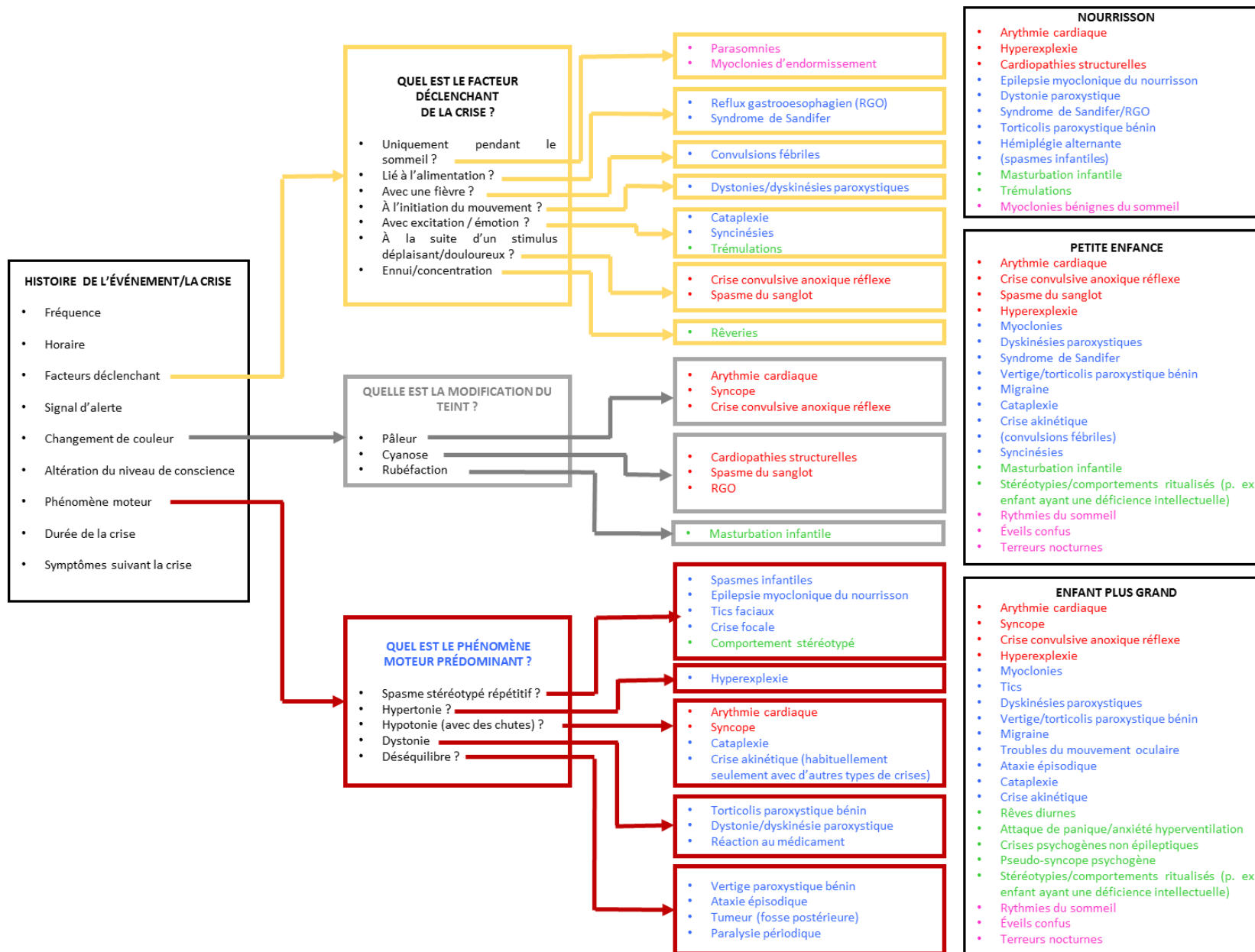
Tableau 1. Grade des recommandations .....	2
Tableau 2. Éléments du diagnostic positif et différentiel d'une crise d'épilepsie d'après la RBP de la Société française de neurologie, sur la prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte, 2014 (39) .....	13
Tableau 3. Sujets à aborder lors de l'information du patient selon les recommandations du <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , 2015 (mise à jour 2018) (53) .....	28
Tableau 4. Catégorisation des sports en fonction de leur risque pour le patient avec épilepsie d'après l' <i>International League Against Epilepsy</i> , 2016 (121) .....	30
Tableau 5 Indication des médicaments AE en fonction du diagnostic électro-clinique des crises d'épilepsie, du syndrome épileptique, de l'âge et du sexe du patient (synthèse du tableau 17 en annexe) .....	44
Tableau 6. Prise en charge psychologique selon l' <i>International League Against Epilepsy</i> , 2018 (207) .....	55
Tableau 7. Caractère inducteur ou non des MAE .....	80
Tableau 8. Risque et prévalence des malformations congénitales après exposition à une monothérapie anti-épileptique .....	94
Tableau 9. Stratégie de recherche dans la base de données Medline .....	113
Tableau 10. Marqueurs diagnostiques des crises d'épilepsie et des syndromes principaux chez l'enfant d'après l' <i>International League Against Epilepsy</i> , 2015 (49) .....	124
Tableau 11. Diagnostic différentiel de l'épilepsie chez l'enfant et l'adolescent (from NICE <i>Guidelines</i> 2012, Appendix D) (44) .....	125
Tableau 12. Diagnostic différentiel de l'épilepsie chez l'adulte (from NICE <i>Guidelines</i> 2012, Appendix D) (44) .....	127
Tableau 13. Les diagnostics différentiels d'une crise d'épilepsie chez l'enfant (d'après les recommandations pour le <i>Management of Infantile Seizures : Task force committee under the Commission of Pediatrics for the International League Against Epilepsy</i> ) d'après l' <i>International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics</i> , 2015 (49) .....	129
Tableau 14. Éléments suggérant un trouble métabolique sous-jacent chez des enfants ayant des crises convulsives d'après l' <i>International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics</i> , 2015 (49) .....	131
Tableau 15. Types d'épilepsie associés à des maladies métaboliques débutant dans l'enfance (avis d'experts ; études de niveau 4) d'après l' <i>International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics</i> , 2015 (49) .....	131
Tableau 16. Démarche diagnostique chez un enfant ayant une épilepsie, suspect d'une pathologie métabolique sous-jacente. Niveau de preuve faible, principalement fondé sur des cas rapportés de la littérature et des avis d'experts d'après l' <i>International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics</i> , 2015 (49) .....	132
Tableau 17. Bilan des évaluations de la Commission de la transparence pour les traitements antiépileptiques (réalisé par le Service évaluation des médicaments de la HAS) .....	133

**Tableau 10. Marqueurs diagnostiques des crises d'épilepsie et des syndromes principaux chez l'enfant d'après l'*International League Against Epilepsy, 2015 (49)***

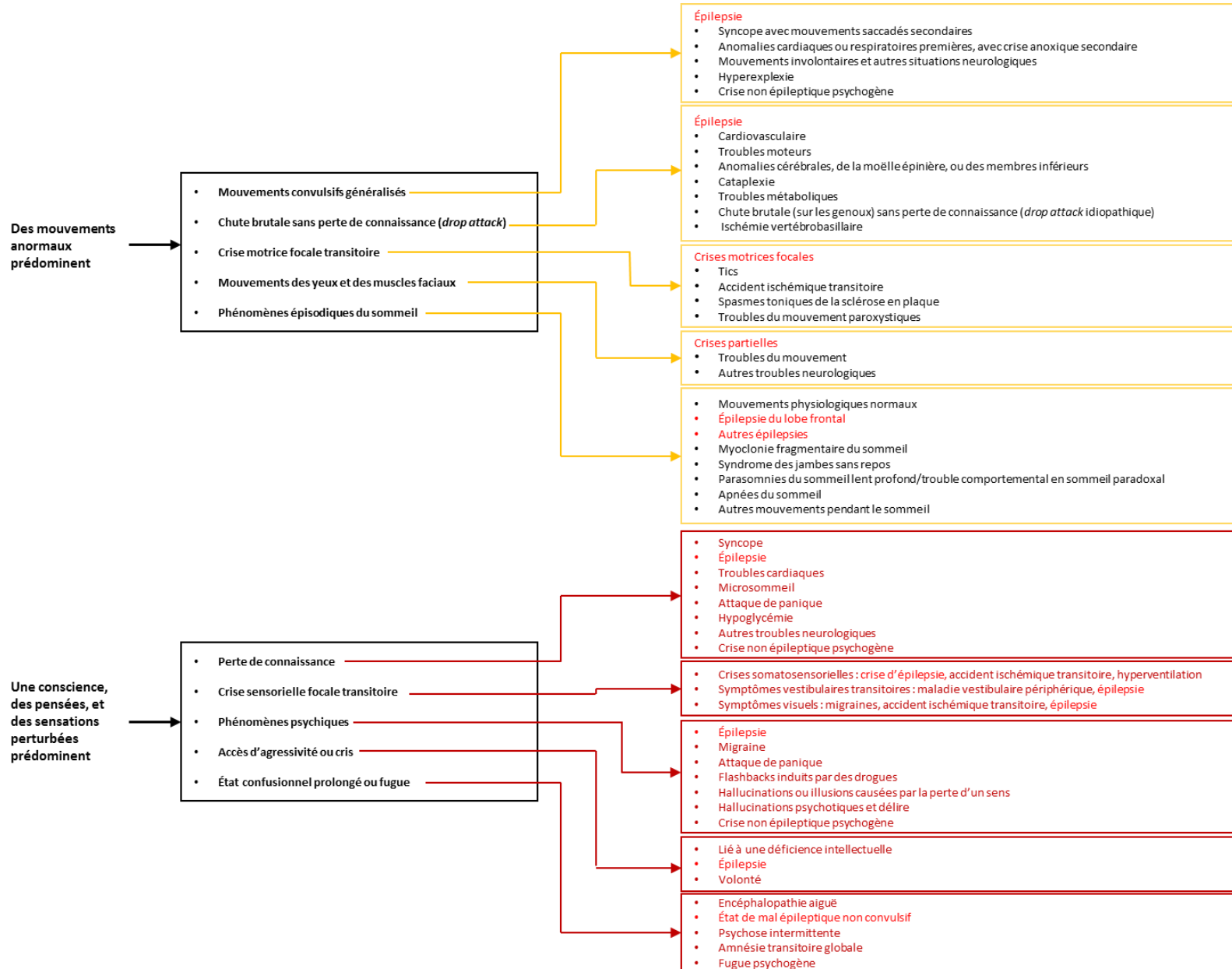
Type de crise	Syndrome électroclinique	Caractéristiques cliniques	Éléments clés	Pronostic/Réponse au médicament
Spasmes infantiles	Syndrome de West	Début 1-12 mois  Salves de spasmes quotidiennes. 20-40 par salve, un spasme toutes les 10-15 secondes. Le spasme dure 2-3 secondes.  Des crises partielles peuvent aussi survenir.  Retard psychomoteur.	Un développement normal n'exclut pas un syndrome de West.  EEG interictal : toujours anormal mais pas toujours avec une hypsarythmie.  Des EEG sans hypsarythmie peuvent être associés à une pathologie focale.	Variable.  Réponse précoce au traitement dans 54 à 73 % des cas.  Le pronostic neurodéveloppemental est lié à l'étiologie et à une réponse précoce au traitement.
Convulsions fébriles	Syndrome de Dravet	Début < 1 an par des crises prolongées fébriles et afebriles, convulsives généralisées ou hémicorpoelles.  À partir de l'âge de 1-4 ans Crises myocloniques, focales et absences atypiques.	Développement normal avant le début des crises.  EEG interictal : normal au début. À partir de 3 ans, pointes-ondes généralisées et anomalies EEG focales/multifocales dans la majorité des cas.  IRM : habituellement non spécifique - atrophie et modifications temporales et hippocampiques dans un petit nombre de cas. Association fréquente avec des mutations <i>SCN1A</i> .	Épilepsie réfractaire à la plupart des antiépileptiques.  À partir de 2 ans, troubles moteurs et cognitivo-comportementaux typiques.
Crises focales	Épilepsie secondaire à une lésion cérébrale	Début variable.  Sémiologie des crises variable.	Lésion sur l'imagerie cérébrale ou antécédent évocateur (par exemple : asphyxie périnatale sévère).	Variable.
	Épilepsie infantile bénigne (familiale ou non)	Début 1-12 mois. Crises souvent en salves, sémiologie variable.	Examen clinique : normal.  EEG interictal : normal.  Imagerie cérébrale : normale.  En faveur, un antécédent familial suggérant une transmission autosomique dominante.	Favorable. C'est un diagnostic d'exclusion.

Type de crise	Syndrome électroclinique	Caractéristiques cliniques	Éléments clés	Pronostic/Réponse au médicament
	Épilepsie du nourrisson avec crises focales migrantes	Début < 6 mois. Fréquence élevée de crises motrices focales migrant d'une région à une autre.	Hypotonie et régression EEG ictal caractéristique. Imagerie cérébrale normale.	Atteinte cognitive sévère et épilepsie pharmacorésistante.
Crises myocloniques	Épilepsie myoclonique du nourrisson	Début 4 mois-3 ans. Crises myocloniques isolées ou en courtes rafales brèves (durée 50-100 millisecondes), associées à des décharges de pointes-ondes généralisées. Caractère parfois réflexe.	Des crises myocloniques généralisées chez un enfant au développement normal sont évocatrices du syndrome.  Examen clinique normal.  EEG interictal normal. Imagerie cérébrale normale.	Pronostic bon le plus souvent.  Cependant, d'autres types de crises (absences, crises tonico-cloniques généralisées) ou une atteinte cognitive peuvent survenir.
	Épilepsie métabolique et épilepsie myoclonique progressive à début précoce	Début : 0-2 ans. Crises myocloniques pouvant être massives, erratiques, multifocales, arythmiques, continues ou intermittentes.  D'autres types de crises surviennent fréquemment (spasmes, crises toniques).	Difficultés cognitives et motrices.  EEG interictal anormal.  Bilan métabolique indispensable mais peut être normal dans les cas de vitamino-dépendance.  Les mouvements ne sont pas toujours corrélés aux modifications EEG.	Variable, en fonction de la maladie sous-jacente. Quelques maladies répondent à un traitement spécifique (par exemple : biotine, pyridoxine, régime cétogène).
	Épilepsie myoclonique des encéphalopathies non progressives	Début variable, parfois dans l'enfance. Les crises myocloniques peuvent aussi être multifocales, arythmiques. Crises myocloniques et absences, état de mal épileptique fréquent.	Déficits moteur et cognitif non évolutifs. EEG ictal : caractéristique. Parfois lié à un syndrome d'Angelman. Les mouvements ne sont pas toujours corrélés aux modifications EEG.	Souvent résistante aux antiépileptiques mais l'état de mal myoclonique peut disparaître au cours de l'évolution de la maladie.

**Tableau 11. Diagnostic différentiel de l'épilepsie chez l'enfant et l'adolescent (from NICE Guidelines 2012, Appendix D) (44)**



**Tableau 12. Diagnostic différentiel de l'épilepsie chez l'adulte (from NICE *Guidelines* 2012, Appendix D) (44)**





**Tableau 13. Les diagnostics différentiels d'une crise d'épilepsie chez l'enfant (d'après les recommandations pour le *Management of Infantile Seizures : Task force committee under the Commission of Pediatrics for the International League Against Epilepsy*) d'après l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics, 2015 (49)***

Situation clinique	Âge de début	Étiologie	Description	Pronostic
<b>Mouvements saccadés/tremblement</b>				
Syndrome d'hyperexcitabilité du nouveau-né	Néonatal	Variable	Tremblement éteint par une flexion ou une mobilisation douce	Variable
« Frisson »	3 mois-3 ans		Frisson habituellement de la tête, des bras	Normal. Peuvent avoir un tremblement essentiel ultérieur
Spasmus nutans	4 mois-3 ans	Rares : masse au niveau du chiasma optique ou du 3 <sup>e</sup> ventricule ; anomalie du système visuel antérieur	Hochement de tête, inclinaison de la tête, nystagmus	Variable. Le plus souvent résolu à 5 ans
Clonus*	Semaines-mois	Lésion du système nerveux central	Tremblement éteint par le repositionnement	Variable
Hyperexplexie (ou hyperekplexie) (maladie du sursaut)	Semaines-adolescence	Autosomique dominant, le plus souvent mutations du récepteur de la glycine <i>GLRA1</i> ou <i>GLRB</i> du transporteur de la glycine <i>GLYT2</i>	Sursaut exagéré, spasme des fléchisseurs. Risque de laryngospasme et d'apnée. Répond à de faibles doses de benzodiazépines	Disparition de la raideur vers 3 ans ; persistance du sursaut, développement normal
Myoclonies bénignes néonatales du sommeil*	Semaines-6 mois		Secousses myocloniques migrantes pendant le sommeil, en particulier le sommeil lent. Durée 2 à 30 minutes	Normal. Disparaît dans la petite enfance ou l'enfance
Masturbation	Nourrisson-petite enfance		Position couchée, jambes serrées, balancement, peu interactif pendant l'accès	Normal
Stéréotypies	Nourrisson-petite enfance		Se taper la tête, balancement du corps, agiter les mains	Diminue vers la 2 <sup>e</sup> année. Vu chez les enfants ayant un développement normal, ou un trouble du neurodéveloppement, notamment un trouble du spectre de l'autisme
Crises de tremblements du corps	3-8 mois		Tremblement d'un côté à l'autre ; peut tomber	Disparaît vers 15 mois
<b>Raidissement</b>				

Situation clinique	Âge de début	Étiologie	Description	Pronostic
Reflux gastro-oesophagien	Nourrisson-petite enfance		Se raidit, apnée, cyanose après le repas	Variable
Dystonie	Sans objet	Effet indésirable d'un médicament, lésion cérébrale	Opisthotonos	Variable
Spasmes bénins du nourrisson	3 mois-2 ans		Salves de spasmes pendant l'éveil	Normal
Syndrome de douleur extrême paroxystique	Semaines-petite enfance	Mutation <i>SCN9A</i> fréquente	Raideur, autonome (rougissement fréquent). Spasmes toniques ± bradycardie	Normal. Plus tard rapporte des douleurs intenses à type de brûlures, répond à la carbamazépine
<b>Conscience altérée</b>				
Mort subite rattrapée du nourrisson	Nourrisson-petite enfance	Variable	Apnée, bradycardie	Variable
Syncope cardiaque	Sans objet	Arythmie et autres anomalies cardiaques	Perte de conscience ± raidissement/mouvements	Variable
Spasme du sanglot* (Avec cyanose)	6 mois-3 ans	Variable incluant Valsalva	Pleurs après une colère, puis apnée, puis cyanose et perte de connaissance. Peut être suivi d'une crise convulsive	Normal
Malaise vagal* (Avec pâleur)	6 mois-3 ans	Vasovagal	Une blessure mineure cause un événement vasovagal. Peut être suivi d'une crise convulsive	Normal
Torticolis paroxystique bénin/vertige paroxystique bénin	Enfance	Reflux gastro-oesophagien ; maladie de la moëlle épinière et du cou ; idiopathique	Hochement de tête épisodique ± pâleur, vomissement, ataxie	Disparaît dans la première l'enfance. Migraine possible ultérieurement
Terreur nocturne	3-6 ans		Survient quelques heures après l'endormissement (sommeil profond), inconscient 10 minutes, pas de souvenir)	Normal
Cauchemar	3-6 ans		Survient davantage dans la deuxième moitié du sommeil (sommeil paradoxal) souvent se réveille et se souvient de l'événement	Normal
<b>Autres</b>				
Hémiplégie alternante de l'enfant	Enfance	Des mutations <i>ATP1A3</i> . Système nerveux central (retard préexistant	Mouvements oculaires initiaux puis hémiplégie unilatérale ou bilatérale	Déficience intellectuelle, épilepsie

Situation clinique	Âge de début	Étiologie	Description	Pronostic
		du développement, ataxie)		
* : fréquent				

**Tableau 14. Éléments suggérant un trouble métabolique sous-jacent chez des enfants ayant des crises convulsives d'après l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics, 2015 (49)***

<p>Consanguinité des parents</p> <p>Fausses-couches (récurrentes ou chez des membres de la famille)</p> <p>Mort néonatale ou mort subite du nourrisson inexplicée</p> <p>Retard staturo-pondéral</p> <p>Retard de développement</p> <p>Modifications de la conscience après un jeûne ou l'ingestion de protéines</p> <p>Macrocéphalie</p> <p>Cheveux crépus ou argentés</p> <p>Anomalies cutanées, eczéma</p> <p>Signes rétinien (tache rouge-cerise, rétine poivre et sel) et perte progressive de la vue</p> <p>Hypoacousie progressive</p> <p>Hépatomégalie</p> <p>Splénomégalie</p> <p>Couleur et odeur spécifiques de l'urine</p> <p>Anomalies de la fonction rénale</p> <p>Dysmorphie faciale et squelettique</p> <p>Mouvements anormaux</p> <p>Ataxie</p> <p>Anomalies du tonus musculaire et des réflexes</p>
---

**Tableau 15. Types d'épilepsie associés à des maladies métaboliques débutant dans l'enfance (avis d'experts ; études de niveau 4) d'après l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics, 2015 (49)***

Type d'épilepsie	Maladie métabolique
Spasmes épileptiques	Déficit en biotinidase, maladie de Menkès, aciduries organiques, aminoacidopathies, maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale.
Groupe des épilepsies myocloniques précoces	Envisager des maladies vitamino-dépendantes (pyridoxine/folate or pyridoxal-phosphate), des troubles du métabolisme des acides aminés (hyperglycinémie sans cétose, déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), déficit en acide gamma-aminobutyrique transaminase (GABA-T), déficit en sérine, déficit en glutamine synthétase), troubles du métabolisme des purines, déficit en sulfite oxydase,

Type d'épilepsie	Maladie métabolique
	maladies peroxysomales et syndrome CDG. Souvent l'étiologie demeure inconnue.
Épilepsie avec crises myocloniques	Hyperglycinémie sans cétose, maladies mitochondriales, déficit en transporteur du glucose de type 1 - GLUT1 et maladies de surcharge.
Épilepsie absence (début précoce)	Déficit en GLUT1.
Épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées	Déficit en GLUT1, céréoïde-lipofuscinose type 2 – CLN2, autres maladies de surcharge, maladies mitochondriales.
Épilepsie avec crises myoclo-astatiques	Peut survenir dans les déficits en GLUT1 et dans la CLN2.
Épilepsie avec crises (multi) focales	Envisager un déficit en GLUT1.
Épilepsie partielle continue	Syndrome d'Alpers, autres maladies mitochondriales.

**Tableau 16. Démarche diagnostique chez un enfant ayant une épilepsie, suspect d'une pathologie métabolique sous-jacente. Niveau de preuve faible, principalement fondé sur des cas rapportés de la littérature et des avis d'experts d'après l'*International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics*, 2015 (49)**

	Primaire/secondaire	Tertiaire/quaternaire
<b>Investigations – niveau de soins standard</b>	Glucose Hémogramme Fonction hépatique Ammoniémie Analyse d'urine pH Gaz du sang artériel Ionogramme (sodium (Na), potassium (K), chlore (Cl) pour mesure du trou anionique), Lactate plasmatique et du liquide céphalo-rachidien Glycorrhachie couplé à la glycémie	Chromatographie des acides aminés et des acides organiques ou spectrométrie de masse en tandem Études enzymatiques spécifiques Quantifications moléculaires et bilan génétique Biopsies hépatique, cutanée, musculaire et de la moëlle osseuse
<b>Investigations - niveau expert</b>		Tests de dépistage génétique approfondi incluant un séquençage de nouvelle génération et une analyse de liens
<b>Traitement empirique</b>	Maintenir un pH adéquat Équilibre hydro-électrique Débuter une restriction protéique et apport glucidique élevé par perfusion intraveineuse Orienter vers un centre tertiaire ou des études et des interventions spécifiques sont possibles	Instauration de thérapeutiques spécifiques

**Tableau 17. Bilan des évaluations de la Commission de la transparence pour les traitements antiépileptiques (réalisé par le Service évaluation des médicaments de la HAS)****Traitements antiépileptiques – bilan des évaluations de la Commission de la transparence**

Afin de fournir les évaluations menées par la Commission de la transparence, une analyse rétrospective des avis rendus par la commission a été réalisée. L'outil de suivi d'activité EVAMED® interne à la HAS a été utilisé afin de répertorier l'ensemble des avis concernant des médicaments indiqués dans l'épilepsie clôturés à la suite de l'envoi au CEPS ou aux institutions. La recherche a été réalisée par code ATC (N03 « antiépileptiques » et N05 « psycholeptiques » sélectionnés) sur l'ensemble des avis rendus jusqu'au 17 avril 2019.

Au total, 31 spécialités ont été répertoriées. Parmi celles-ci, 28/31 (90 %) sont indiquées chez l'adulte (+/- pédiatrie) et 3/31 (10 %) sont spécifiques à l'usage en pédiatrie :

- BUCCOLAM (midazolam) indiqué dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans) ;
- DIACOMIT (stiripendol) indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium ;
- KIGABEQ (vigabatrine) indiqué chez les nourrissons et enfants de âgés 1 mois à 7 ans maximum dans le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West) et le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées ». Pour cette dernière spécialité, la commission n'a pas encore rendu d'avis définitif.

En termes de SMR, la commission a octroyé un SMR important pour 27/31 (87 %) spécialités. Les SMR suivants ont été octroyés aux autres spécialités :

- DIPHANTE (phénytoïne sodique) :
  - SMR important dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de 2<sup>e</sup> intention ou en association,
  - et SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge dans la solidarité nationale dans la prévention et le traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave, au regard notamment de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique ;
- GABITRIL (tiagabine) : SMR modéré avec une place en deuxième intention et un rapport efficacité/effets indésirables faible ;
- RIVOTRIL 2 mg, comprimé (clonazépam) : SMR important chez l'enfant et modéré chez l'adulte avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen chez l'adulte ;
- MYSOLINE (primidone) : SMR faible avec une place limitée en tant que traitement de recours et un rapport efficacité/effets indésirables faible de par sa tolérance.

En termes d'ASMR, les sept spécialités (BRIVIACT, DIPHANTE, FYCOMPA, LEVIDCEN, LIKOZAM, VIMPAT et ZEBINIX) pour lesquelles une inscription ou une extension d'indication a été récemment évaluée (> 2 013) ont toutes obtenu une ASMR V.

n° de dossier	Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
15410	ALEPSAL (phénobarbital/caféine anhydre) <i>Genevrier</i>	07/12/2016 (RI)	N03AA02	« <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire.	<b>Important</b>	Sans objet
15170	BRIVIACT (brivaracétam) <i>UCB Pharma SAS</i>	20/07/2016 (Inscription)	N03AX23	« En association, dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie. »	<b>Important</b>	<b>ASMR V</b> par rapport aux autres antiépileptiques
16559	BUCCOLAM (midazolam) <i>Shire France SAS</i>	22/11/2017 (RI)	N05CD08	« Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). [...]»	<b>Important</b>	Sans objet
14583	DEPAKINE- MICROPAKINE LP et ses génériques (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	08/06/2016 (RI)	N03AG01	« <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut. • traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. <u>Chez l'enfant</u> [cette indication ne concerne pas DEPAKINE CHRONO 500 mg] : • prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en l'absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines. »	<b>Important</b>	Sans objet
16193	DIACOMIT (stiripentol) <i>Biocodex</i>	19/07/2017 (RI)	N03AX17	« Indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium. »	<b>Important</b>	Sans objet

n° de dossier	Spécialité (DCI) Laboratoire	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
13169	DI-HYDAN (phénytoïne) Primius Lab Limited	04/12/2013 (RI)	N03AB02	<p><u>Épilepsie chez l'adulte et l'enfant</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit en monothérapie,</li> <li>• soit en association à un autre traitement antiépileptique :</li> </ul> <p>- traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. [...]</p>	<b>Important</b>	Sans objet
17121	DIPHANTE (phénytoïne sodique) Cevibra	20/03/2019 (Inscription)	N03AB02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• « Traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de 2<sup>e</sup> intention ou en association ;</li> <li>• prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.</li> </ul> <p>Diphante ne doit jamais être utilisée pour traiter les crises d'absences. »</p>	<p>- <b>Important</b> dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie de 2<sup>e</sup> intention ou en association.</p> <p>- <b>Insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge dans la solidarité nationale dans la prévention et le traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion crânienne grave.</p>	<p><b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique de traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles en monothérapie de deuxième intention ou en association</p>

n° de dossier	Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
16155	EPITOMAX et ses génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	27/09/2017 (RI)	N03AX11	« - En monothérapie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées. - En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut [...] »	<b>Important</b>	Sans objet
15177	FYCOMPA (perampanel) <i>Eisai SAS</i>	05/10/2016 (EI)	N03AX22	« Indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique. »	<b>Important</b>	<b>ASMR V</b> par rapport aux autres médicaments antiépileptiques
12762		24/07/2013 (Inscription)		« Indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus. »	<b>Important</b>	<b>ASMR V</b> par rapport aux autres médicaments antiépileptiques
14442	GABITRIL (tiagabine) <i>Cephalon France</i>	20/01/2016 (RI)	N03AG06	« Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces. Ces médicaments sont réservés à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans. »	<b>Modéré</b>	Sans objet



n° de dossier	Spécialité (DCI) Laboratoire	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
15193	GARDENAL (phénobarbital) Sanofi-Aventis	07/12/2016 (RI)	N03AA02	<p><u>GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés</u>  <i>Chez l'adulte et l'enfant :</i>            « soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :            • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques ;            • traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »</p> <p><u>GARDENAL 40 mg/2 mL, poudre et solvant pour solution injectable :</u>            - « traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant après échec des benzodiazépines et/ou de la phénytoïne ;            - traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la voie orale lorsque la voie orale est inutilisable :            • épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques,            • épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »</p>	<b>Important</b>	Sans objet
17755	INOVELON (rufinamide) Eisai SAS	El non encore évaluée par la CT	N03AF03	« Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an ou plus. L'extension d'indication concerne la tranche d'âge 1 à moins de 4 ans. »		
13888		20/05/2015 (RI)		« Traitement adjuvant dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus. »	<b>Important</b>	Sans objet
15381	KANEURON (phénobarbital) Serb	07/12/2016 (RI)	N03AA02	<p><i>Chez l'adulte et l'enfant :</i>            • soit en monothérapie,            • soit en association à un autre traitement antiépileptique :            - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.            - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p>	<b>Important</b>	Sans objet

n° de dossier	Spécialité (DCI) Laboratoire	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
12792	KEPPRA et ses génériques (lévétiracétam) UCB Pharma	17/04/2013 (RI)	N03AX14	« Indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.  Indiqué en association : ▪ dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois* présentant une épilepsie ; ▪ dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile ; ▪ dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique. »	Important	Sans objet
14046	LEVIDCEN (hybride de KEPPRA comprimé pelliculé) (lévétiracétam) Advicenne	01/04/2015 (Inscription)			Important	ASMR V par rapport aux spécialités à base de lévétiracétam déjà disponibles
17473	KIGABEQ (vigabatrin) Orphelia Pharma	Inscription évaluée par la CT (avis en cours de phase contradictoire)	N03AG04	« Kigabeq est indiqué chez les nourrissons et enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans : - le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West) ; - le traitement en association avec d'autres médicaments antiépileptiques des patients souffrant d'une épilepsie partielle résistante (crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire), lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. »		
12190	LAMICTAL et ses génériques (lamotrigine) GSK	02/10/2013 (RI)	N03AX09	Épilepsie <i>Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus</i> - Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques. - Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique de 1 <sup>re</sup> intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. <i>Enfants et adolescents de 2 à 12 ans</i>	Important	Sans objet

n° de dossier	Spécialité (DCI) Laboratoire	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
				- Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut. - Traitement en monothérapie des absences typiques. [...]		
15100	LIKOZAM (clobazam) Advicenne	21/09/2016 (Inscription)	N05BA09	« [...] Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques/cloniques, crises myocloniques, crises d'absence). »	<b>Important</b> dans le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.	<b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique
15083	LYRICA et ses génériques (prégabaline) Pfizer PFE Fance	03/05/2017 (RI)	N03AX16	« <u>Épilepsie</u> : Indiqué chez l'adulte (à partir de 12 ans) en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. [...] »	<b>Important</b>	Sans objet
15392	MYSOLINE (primidone) Serb	07/12/2016 (RI)	N03AA03	« <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques ; - traitement des épilepsies partielles : crise partielles avec ou sans généralisation secondaire. »	<b>Faible</b>	Sans objet
15567	NEURONTIN et ses génériques (gabapentine) Pfizer	18/04/2018 (RI)	N03AX12	« <u>Épilepsie</u> En association, dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. En monothérapie, dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans [...]. »	<b>Important</b>	Sans objet

n° de dossier	Spécialité (DCI) Laboratoire	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
15452	RIVOTRIL (clonazépam) Roche	05/07/2017 (RI)	N03AE01	<p><u>RIVOTRIL 1 mg/1 mL, solution à diluer injectable en ampoule</u> : « traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. »</p> <p><u>RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable et RIVOTRIL 2,5 mg/mL solution buvable en gouttes</u> : « Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut ; - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »</p>	<p><u>RIVOTRIL 1 mg/1 mL solution à diluer injectable en ampoules et RIVOTRIL 2,5 mg/mL solution buvable en gouttes</u> : <b>important</b> dans les indications de l'AMM.</p> <p><u>RIVOTRIL 2 mg, comprimé</u> : <b>important chez l'enfant et modéré chez l'adulte</b>, dans les indications de l'AMM.</p>	Sans objet
15015	SABRIL (vigabatrine) Sanofi-Aventis	05/10/2016 (RI)	N03AG04	<p>« - En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. - Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West). »</p>	<b>Important</b>	Sans objet

n° de dossier	Spécialité (DCI) Laboratoire	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
14381	TALOXIA (felbamate) MSD France	22/06/1994 (Inscription)	N03AX10	« TALOXIA n'est pas indiqué comme traitement antiépileptique de première intention. TALOXIA peut être prescrit dans l'indication suivante après une évaluation soigneuse du rapport risque/bénéfice prenant en compte le risque de toxicité hématologique, en particulier d'aplasie médullaire, et d'hépatotoxicité sévère. Le risque potentiel lié à l'utilisation de TALOXIA doit être mis en balance avec les risques associés à l'absence de traitement médical approprié. Syndrome de Lennox-Gastaut : en complément du traitement antérieur, traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans, non contrôlé par les autres médicaments antiépileptiques appropriés disponibles. [...] »	NA (avis ancien)	NA (avis ancien)
15466	TEGRETOL et ses génériques (carbamazépine) Novartis Pharma	13/09/2017 (RI)	N03AF01	« <u>Épilepsie</u> <i>Chez l'adulte et l'enfant :</i> - soit en monothérapie ; - soit en association à un autre traitement antiépileptique ; - traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ; - traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. » [...]	<b>Important</b>	Sans objet
14654	TRILEPTAL et ses génériques (oxcarbazépine) Novartis Pharma	20/01/2016 (RI)	N03AF02	« Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. »	<b>Important</b>	Sans objet
15444	URBANYL (clobazam) Sanofi-Aventis	07/09/2016 (RI)	N05BA09	« <u>URBANYL 10 et 20 mg, comprimé :</u> En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire [...].	<b>Important</b>	Sans objet

n° de dossier	Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis (motif)	Codes ATC	Indications concernées	SMR	ASMR
17754	VIMPAT et ses génériques (lacosamide) <i>UCB Pharma</i>	RI non encore évalué par la CT	N03AX18	« En monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans présentant une épilepsie. »		
16742		17/10/2018 (EI)		« En monothérapie et en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire <b>chez [...] les enfants à partir de 4 ans</b> présentant une épilepsie. »	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
16249		06/12/2017 (EI)		« <b>En monothérapie</b> dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) présentant une épilepsie. »	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
13606		22/07/2015 (RI)		« <b>En association</b> dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus. »	Important	Sans objet
15301	ZARONTIN (éthosuximide) <i>Essential pharma LTD</i>	05/07/2017 (RI)	N03AD01	« Chez l'adulte et l'enfant : • soit en monothérapie, • soit en association à un autre traitement antiépileptique : o traitement des épilepsies généralisées : absences, crises myocloniques et atoniques. »	Important	Sans objet
16798	ZEBINIX (ascétate d'eslicarbazépine) <i>Eisai SAS</i>	19/09/2018 (EI)	N03AF04	« <b>En monothérapie</b> dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez des adultes avec une épilepsie récemment diagnostiquée. »	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
15617		08/02/2017 (RI)		« <b>En association</b> chez l'adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. »	Important	Sans objet
15997	ZONEGRAN et ses génériques (zonisamide) <i>Eisai SAS</i>	19/07/2017 (RI)	N03AX15	« En monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez le patient adulte présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. En association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et les enfants à partir de 6 ans. »	Important	Sans objet

ASMR : amélioration du service médical rendu, CT : Commission de la transparence, EI : extension d'indication, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

## Références

1. International League Against Epilepsy, Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-42.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13671>
2. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe: a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x>
3. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(4):357-75.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30454-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30454-x)
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88(3):296-303.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003509>
5. Chamorro-Muñoz MI, García-Martín G, Pérez-Errazquin F, Romero-Acebal M, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Epidemiological study of mortality in epilepsy in a Spanish population. *Seizure* 2017;46:19-23.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.004>
6. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, Hitiris N, Brodie MJ. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol* 2006;5(6):481-7.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70448-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70448-3)
7. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol* 2001;49(3):336-44.
8. Shackleton DP, Westendorp RG, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Vandenbroucke JP. Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(5):636-40.
9. Ryvlin P, Tomson T, Montavont A. Surmortalité et mort soudaine inattendue dans l'épilepsie. *Presse Méd* 2009;38(6):905-10.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2008.12.009>
10. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, *et al.* Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017;88(17):1674-80.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003685>
11. Keller AE, Whitney R, Li SA, Pollanen MS, Donner EJ. Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. *Neurology* 2018;91(2):e107-e11.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000005762>
12. Haute Autorité de Santé. Epilepsies graves. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_586170/fr/ald-n9-epilepsies-graves](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_586170/fr/ald-n9-epilepsies-graves)
13. Smeets VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ. Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):354-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.006>
14. Social aspects of epilepsy in the adult in seven European countries. *Epilepsia* 2000;41(8):998-1004.
15. Elwes RD, Marshall J, Beattie A, Newman PK. Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(3):200-3.
16. Chaplin JE, Wester A, Tomson T. Factors associated with the employment problems of people with established epilepsy. *Seizure* 1998;7(4):299-303.
17. Lassouw G, Leffers P, de Krom M, Troost J. Epilepsy in a Dutch working population: are employees diagnosed with epilepsy disadvantaged? *Seizure* 1997;6(2):95-8.
18. International League Against Epilepsy, Kerr M, Linehan C, Brandt C, Kanemoto K, Kawasaki J, *et al.* Behavioral disorder in people with an intellectual disability and epilepsy: a report of the Intellectual Disability Task Force of the Neuropsychiatric Commission of ILAE. *Epilepsia Open* 2016;1(3-4):102-11.  
<http://dx.doi.org/10.1002/epi4.12018>
19. International League Against Epilepsy, Auvin S, Wirrell E, Donald KA, Berl M, Hartmann H, *et al.* Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. *Epilepsia* 2018;59(10):1867-80.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.14549>
20. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(5):720-30.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.43604.x>
21. International League Against Epilepsy, Dunn DW, Besag F, Caplan R, Aldenkamp A, Gobbi G, *et al.* Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): anxiety, depression

- and childhood epilepsy. *Epileptic Disord* 2016;18(Suppl 1):S24-S30.  
<http://dx.doi.org/10.1684/epd.2016.0813>
22. de Toffol B, Hingray C, Biberon J, El-Hage W. Les comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie. *Presse Méd* 2018;47(3):243-50.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.019>
23. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58(6):973-82.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13769>
24. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, *et al.* Depression in epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80(6):590-9.  
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0>
25. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6(8):693-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70175-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70175-8)
26. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013;382(9905):1646-54.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60899-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60899-5)
27. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62(2):258-61.
28. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-244x-14-75>
29. Hingray C, Maillard L, Hubsch C, Vignal JP, Bourgoignon F, Laprevote V, *et al.* Psychogenic nonepileptic seizures: characterization of two distinct patient profiles on the basis of trauma history. *Epilepsy Behav* 2011;22(3):532-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.015>
30. Mignot T, Maillard L, Laprevote V, Schwan R, Hingray C. Crises psychogènes non épileptiques : une maladie émotionnelle ? [abstract]. *Eur Psychiatry* 2015;30(Suppl 8):S117.
31. Centre national de ressources handicaps rares - épilepsies sévères, Fédération d'associations handicap rare et épilepsie sévère, CREA Pays de la Loire. REPEHRES. REcensement des Populations En situation d'Handicaps Rares et Epilepsies Sévères en Etablissements et Services Médico-Sociaux en Région des Pays de la Loire. Synthèse. Tain l'Hermitage: CNHRH FAHRES; 2016.  
<https://www.fahres.fr/wp-content/uploads/sites/16/2016/06/Synthese%20Repehrs.pdf>
32. Kuehn B. Fighting epilepsy stigma. *JAMA* 2019;322(7):603.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.11802>
33. World Health Organization European region. Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. Hoofddorp: WHO European region; 2010.  
[https://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/euro\\_report.pdf?ua=1](https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/euro_report.pdf?ua=1)
34. Oto MM. The misdiagnosis of epilepsy: appraising risks and managing uncertainty. *Seizure* 2017;44:143-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.029>
35. Josephson CB, Rahey S, Sadler RM. Neurocardiogenic syncope: frequency and consequences of its misdiagnosis as epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2007;34(2):221-4.
36. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM* 1999;92(1):15-23.
37. Leach JP, Lauder R, Nicolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure* 2005;14(7):514-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2005.08.008>
38. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998;7(5):403-6.
39. Société française de neurologie. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Paris: SFN; 2014.  
[http://www.sf-neuro.org/files/files/argumentaire\(1\).pdf](http://www.sf-neuro.org/files/files/argumentaire(1).pdf)
40. Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell EC. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia* 2007;48(6):1062-6.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01018.x>
41. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. Paris: CNAMTS; 2017.  
[https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18_assurance-maladie.pdf)
42. Conseil national de l'ordre des médecins. Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1<sup>er</sup> janvier 2016. Paris: CNOM; 2016.  
[https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse\\_etude/1j2jckd/atlas\\_de\\_la\\_demographie\\_medicale\\_2016.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1j2jckd/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf)
43. American Academy of Pediatrics. Epilepsy compendium: a compilation of resources for providing care to children and youth with epilepsy (CYE). Washington: AAP; 2018.  
<https://www.aap.org/en-us/Documents/Epilepsy%20Compendium%20Final.pdf>



44. National Clinical Guideline Centre, National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological update of clinical guideline 20. Final. Methods, evidence and recommendations. London: Royal College of Physicians; 2012.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069>
45. The Stationery Office, Hanna NJ, Black M, Sander JW, Smithson WH, Appleton R, *et al.* National sentinel clinical audit of epilepsy-related death. Report 2002. London: The Stationery Office; 2002.  
<https://sudep.org/sites/default/files/nationalsentinelreport1.pdf>
46. International League Against Epilepsy, Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13709>
47. American Academy of Neurology, Child Neurology Society, American Epilepsy Society, Hirtz D, Ashwal S, Berg A, *et al.* Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000;55(5):616-23.
48. American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011;127(2):389-94.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3318>
49. International League Against Epilepsy Commission of Pediatrics, Wilmschurst JM, Gaillard WD, Puthenveetil Vinayan K, Tsuchida TN, Plouin P, *et al.* Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56(8):1185-97.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13057>
50. New Zealand League Against Epilepsy, Paediatric Society of New Zealand, New Zealand Ministry of Health. Epilepsy. Guidelines and pathways for children and young people. Auckland: NZLAE; 2017.  
<https://media.starship.org.nz/epilepsy-guideline-2017-epilepsy-guideline-2017-.pdf>
51. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, Carcel C, Li Q, Kutlubaev MA, *et al.* Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies. *Seizure* 2016;41:167-74.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.08.005>
52. Agency for Healthcare Research and Quality, Ross SD, Estok R, Chopra S, French J. Management of newly diagnosed patients with epilepsy: a systematic review of the literature. Evidence report/technology assessment n°39. Rockville: AHRQ; 2001.
53. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Revised 2018. Edinburgh: SIGN; 2015.
54. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique)
55. Libman MD, Potvin L, Coupal L, Grover SA. Seizure vs. syncope: measuring serum creatine kinase in the emergency department. *J Gen Intern Med* 1991;6(5):408-12.
56. Goksu E, Oktay C, Kilicaslan I, Kartal M. Seizure or syncope: the diagnostic value of serum creatine kinase and myoglobin levels. *Eur J Emerg Med* 2009;16(2):84-6.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32830abe06>
57. Neufeld MY, Treves TA, Chistik V, Korczyn AD. Sequential serum creatine kinase determination differentiates vaso-vagal syncope from generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scand* 1997;95(3):137-9.
58. Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R, Asadi-Pooya AA. Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):330-2.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.04.016>
59. Wyllie E, Lueders H, Pippenger C, VanLente F. Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders. *Arch Neurol* 1985;42(2):123-6.
60. Olaciregui Dague K, Surges R, Litmathe J, Villa L, Brokmann J, Schulz JB, *et al.* The discriminative value of blood gas analysis parameters in the differential diagnosis of transient disorders of consciousness. *J Neurol* 2018;265(9):2106-13.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8967-8>
61. Matz O, Zdebek C, Zechbauer S, Bündgens L, Litmathe J, Willmes K, *et al.* Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. *Seizure* 2016;40:71-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.014>
62. Doğan EA, Ünal A, Ünal A, Erdoğan Ç. Clinical utility of serum lactate levels for differential diagnosis of generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and syncope. *Epilepsy Behav* 2017;75:13-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.003>
63. Matz O, Heckelmann J, Zechbauer S, Litmathe J, Brokmann JC, Willmes K, *et al.* Early postictal serum lactate concentrations are superior to serum creatine kinase concentrations in distinguishing generalized

- tonic-clonic seizures from syncope. *Intern Emerg Med* 2018;13(5):749-55.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11739-017-1745-2>
64. American Academy of Neurology, Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65(5):668-75.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000178391.96957.d0>
65. Abubakr A, Wambacq I. Diagnostic value of serum prolactin levels in PNES in the epilepsy monitoring unit. *Neurol Clin Pract* 2016;6(2):116-9.  
<http://dx.doi.org/10.1212/cpj.0000000000000232>
66. Albadareen R, Gronseth G, Landazuri P, He J, Hammond N, Uysal U. Postictal ammonia as a biomarker for electrographic convulsive seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2016;57(8):1221-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13426>
67. Société française de médecine d'urgence. Les crises convulsives de l'adulte au service d'accueil et d'urgence : 1<sup>ère</sup> conférence de consensus en médecine d'urgence, Genève, avril 1991, actualisé en 2001 : deuxième actualisation 2006. Paris: SFMU; 2007.  
[http://www.sfm.org/upload/consensus/actualisation\\_cc\\_2006VF.pdf](http://www.sfm.org/upload/consensus/actualisation_cc_2006VF.pdf)
68. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 2004;43(5):605-25.  
<http://dx.doi.org/10.1016/s019606440400068x>
69. Steele MT, Westdorp EJ, Garza AG, Ma OJ, Roberts DK, Watson WA. Screening for stimulant use in adult emergency department seizure patients. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(6):609-13.
70. Eisner RF, Turnbull TL, Howes DS, Gold IW. Efficacy of a "standard" seizure workup in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1986;15(1):33-9.
71. Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS, Eisner RF. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med* 1990;19(4):373-7.
72. Nypaver MM, Reynolds SL, Tanz RR, Davis AT. Emergency department laboratory evaluation of children with seizures: dogma or dilemma? *Pediatr Emerg Care* 1992;8(1):13-6.
73. Landfish N, Gieron-Korthals M, Weibley RE, Panzarino V. New onset childhood seizures. Emergency department experience. *J Fla Med Assoc* 1992;79(10):697-700.
74. Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF, Shema SJ. Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity, and clinical predictors. *Ann Emerg Med* 1995;26(1):42-8.
75. Chou HF, Shen EY, Kuo YT. Utility of laboratory tests for children in the emergency department with a first seizure. *Pediatr Emerg Care* 2011;27(12):1142-5.  
<http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b013e31823aba17>
76. Valencia I, Sklar E, Blanco F, Lipsky C, Pradell L, Joffe M, *et al.* The role of routine serum laboratory tests in children presenting to the emergency department with unprovoked seizures. *Clin Pediatr* 2003;42(6):511-7.  
<http://dx.doi.org/10.1177/000992280304200605>
77. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, *et al.* Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007;69(21):1996-2007.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000285084.93652.43>
78. Zivin L, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91(4):751-78.
79. Poliquin-Lasnier L, Moore FG. EEG in suspected syncope: do EEGs ordered by neurologists give a higher yield? *Can J Neurol Sci* 2009;36(6):769-73.
80. Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):433-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.01.003>
81. Rosenberg SD, Perin B, Michel V, Debs R, Navarro V, Convers P. EEG in adults in the laboratory or at the patient's bedside. *Neurophysiol Clin* 2015;45(1):19-37.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.001>
82. International League Against Epilepsy, Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmieri A, Tassi L, *et al.* Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016;57(11):1735-47.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13515>
83. Beniczky S, Neufeld M, Diehl B, Dobesberger J, Trinká E, Mameniskiene R, *et al.* Testing patients during seizures: a European consensus procedure developed by a joint taskforce of the ILAE - Commission on European Affairs and the European Epilepsy Monitoring Unit Association. *Epilepsia* 2016;57(9):1363-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13472>
84. Kaminska A, Cheliout-Heraut F, Eisermann M, Touzery de Villepin A, Lamblin MD. EEG in children, in the laboratory or at the patient's bedside. *Neurophysiol Clin* 2015;45(1):65-74.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2014.11.008>
85. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, *et al.* Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352(9133):1007-11.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)03543-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03543-0)

86. Sundaram M, Hogan T, Hiscock M, Pillay N. Factors affecting interictal spike discharges in adults with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75(4):358-60.
87. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, *et al.* Recommandations françaises sur l'électroencephalogramme. *Neurophysiol Clin* 2014;44(6):515-612.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2014.10.001>
88. German-Speaking Society for Neuropediatrics, Tibussek D, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlmann G, Rating D, *et al.* Treatment of infantile spasms: report of the Interdisciplinary Guideline Committee coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2016;47(3):139-50.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1572411>
89. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Epilepsia* 2001;42(4):464-75.
90. Lee BI, Heo K, Kim JS, Kim OJ, Park SA, Lim SR, *et al.* Syndromic diagnosis at the epilepsy clinic: role of MRI in lobar epilepsies. *Epilepsia* 2002;43(5):496-504.
91. Atakli D, Sozuer D, Atay T, Baybas S, Arpacı B. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1998;7(1):63-6.
92. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, *et al.* MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2006;67(5):848-52.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000233886.55203.bd>
93. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics* 2000;106(3):527-32.
94. Bunn HJ, Pugh RE, Thomson A. How has imaging of the head, neck and spine changed over 5 years in a district general hospital? *Pediatr Radiol* 2002;32(2):110-3.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00247-001-0584-4>
95. Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2001;43(3):261-9.
96. Holt-Seitz A, Wirrell EC, Sundaram MB. Seizures in the elderly: etiology and prognosis. *Can J Neurol Sci* 1999;26(2):110-4.
97. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia* 1997;38(5):547-52.
98. Kilpatrick CJ, Tress BM, O'Donnell C, Rossiter SC, Hopper JL. Magnetic resonance imaging and late-onset epilepsy. *Epilepsia* 1991;32(3):358-64.
99. American Academy of Neurology, American College of Emergency Physicians, American Association of Neurological Surgeons, American Society of Neuroradiology. Practice parameter: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure--summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology in cooperation with American College of Emergency Physicians, American Association of Neurological Surgeons, and American Society of Neuroradiology. *Neurology* 1996;47(1):288-91.
100. Saini J, Kesavadas C, Thomas B, Kapilamoorthy TR, Gupta AK, Radhakrishnan A, *et al.* Susceptibility weighted imaging in the diagnostic evaluation of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(6):1462-73.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01882.x>
101. International League Against Epilepsy, Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, *et al.* Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 2019;60(6):1054-68.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.15612>
102. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):181-4.
103. McCormick JM, McAlister H, Crawford J, French JK, Crozier I, Shelling AN, *et al.* Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. *Ann Emerg Med* 2009;54(1):26-32.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.01.031>
104. González A, Aurlien D, Larsson PG, Olsen KB, Dahl IT, Edvardsen T, *et al.* Seizure-like episodes and EEG abnormalities in patients with long QT syndrome. *Seizure* 2018;61:214-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.020>
105. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014;11(1):53-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.010>
106. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 2009;72(3):224-31.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca>
107. International League Against Epilepsy, Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, *et al.* Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia* 2015;56(5):674-81.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12962>
108. Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol* 2018;18(1):43-8.  
<http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2017-001827>

109. Hermann B, Loring DW, Wilson S. Paradigm shifts in the neuropsychology of epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;23(9-10):791-805.  
<http://dx.doi.org/10.1017/s1355617717000650>
110. Helmstaedter C, Witt JA. How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure* 2017;44:113-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.010>
111. Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure* 2015;26:65-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>
112. Fédération française de neurologie, Ligue française contre l'épilepsie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Conférence de consensus, mercredi 3 et jeudi 4 mars 2004, Maison de l'Unesco – Paris. Textes des recommandations (version longue). Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies\\_1ong.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies_1ong.pdf)
113. Haute Autorité de Santé. Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique. Guide Parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1730418/fr/annonce-et-accompagnement-du-diagnostic-d-un-patient-ayant-une-maladie-chronique)
114. Elliott JO, Lu B, Shneker B, Charyton C, Layne Moore J. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):125-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.10.013>
115. Couldridge L, Kendall S, March A. A systematic overview--a decade of research'. The information and counselling needs of people with epilepsy. *Seizure* 2001;10(8):605-14.  
<http://dx.doi.org/10.1053/seiz.2001.0652>
116. Bennett L, Bergin M, Gooney M, Doherty CP, Synnott C, Wells JS. Epilepsy services in Ireland: 'A survey of people with epilepsy in relation to satisfaction, preferences and information provision'. *Epilepsy Res* 2015;113:11-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.006>
117. Willems LM, Kondziela JM, Knake S, Schulz J, Neif B, Schade B, *et al.* Counseling and social work for people with epilepsy in Germany: a cross-sectional multicenter study on demand, frequent content, patient satisfaction, and burden-of-disease. *Epilepsy Behav* 2019;92:114-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.004>
118. Dierking C, Porschen T, Walter U, Rosche J. Pregnancy-related knowledge of women with epilepsy: an internet-based survey in German-speaking countries. *Epilepsy Behav* 2018;79:17-22.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.013>
119. Camfield C, Camfield P. Most adults with childhood-onset epilepsy and their parents have incorrect knowledge of the cause 20-30 years later: a population-based study. *Epilepsy Behav* 2014;37:100-3.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.024>
120. Desnous B, Bourel-Ponchel E, Raffo E, Milh M, Auvin S. Evaluation des besoins en éducation thérapeutique auprès des parents d'enfants et d'adolescents ayant une épilepsie. *Rev Neurol* 2013;169(1):67-75.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2012.03.011>
121. International League Against Epilepsy Task Force on Sports and Epilepsy, Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshe SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(1):6-12.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13261>
122. Goldstein LH, Minchin L, Stubbs P, Fenwick PB. Are what people know about their epilepsy and what they want from an epilepsy service related? *Seizure* 1997;6(6):435-42.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1059-1311\(97\)80017-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1059-1311(97)80017-9)
123. Helgeson DC, Mittan R, Tan SY, Chayasirisobhon S. Sepulveda Epilepsy Education: the efficacy of a psychoeducational treatment program in treating medical and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(1):75-82.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05363.x>
124. Ridsdale L, Kwan I, Morgan M. How can a nurse intervention help people with newly diagnosed epilepsy? A qualitative study (of patients' views). *Seizure* 2002;11(1):1-5.  
<http://dx.doi.org/10.1053/seiz.2001.0599>
125. Austin JK, Kakacek JR, Carr D. Impact of training program on school nurses' confidence levels in managing and supporting students with epilepsy and seizures. *J Sch Nurs* 2010;26(6):420-9.  
<http://dx.doi.org/10.1177/1059840510380206>
126. Pfäfflin M, Petermann F, Rau J, May TW. The psychoeducational program for children with epilepsy and their parents (FAMOSSES): results of a controlled pilot study and a survey of parent satisfaction over a five-year period. *Epilepsy Behav* 2012;25(1):11-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.012>
127. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, *et al.* Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):966-77.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70214-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70214-x)
128. Galli F, Vignoli A, Canevini MP, Cerioli G, Vegni E. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) disclosure in pediatric epilepsy: an Italian survey on "to tell or not to tell". *Epilepsy Behav* 2017;67:33-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.001>

129. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10(11):961-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70193-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70193-4)
130. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64(7):1131-3.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.Wnl.0000156352.61328.Cb>
131. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nolan SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 7: CD011792.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011792.pub2>
132. Tonberg A, Harden J, McLellan A, Chin RF, Duncan S. A qualitative study of the reactions of young adults with epilepsy to SUDEP disclosure, perceptions of risks, views on the timing of disclosure, and behavioural change. *Epilepsy Behav* 2015;42:98-106.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.018>
133. Ramachandran Nair R, Jack SM. SUDEP: what do adult patients want to know? *Epilepsy Behav* 2016;64(Pt A):195-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.022>
134. Radhakrishnan DM, Ramanujam B, Srivastava P, Dash D, Tripathi M. Effect of providing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information to persons with epilepsy (PWE) and their caregivers. Experience from a tertiary care hospital. *Acta Neurol Scand* 2018;138(5):417-24.  
<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12994>
135. Camfield P, Camfield C, Arts WF, Brouwer OF, Arzimanoglou A. The outcome of childhood epilepsy: what improvements are needed? *Epileptic Disord* 2013;15(2):101-4.  
<http://dx.doi.org/10.1684/epd.2013.0583>
136. Ryan J, Nash S, Lyndon J. Epilepsy in the accident and emergency department: developing a code of safe practice for adult patients. *J Accid Emerg Med* 1998;15(4):237-43.  
<http://dx.doi.org/10.1136/emj.15.4.237>
137. Foster E, Carney P, Liew D, Ademi Z, O'Brien T, Kwan P. First seizure presentations in adults: beyond assessment and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1039-45.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-320215>
138. Bloch MA, Hénaut L. Coordination et parcours. La dynamique du monde sanitaire, social et médico-social. Paris: Dunod; 2014.
139. Haut conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie. Avenir de l'assurance maladie : les options du HCAAM. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2012.  
[https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/HCAAM/2012/AVIS/HCAAM-2012-MARS-AVIS-AVIS\\_SUR\\_L-AVENIR\\_DE\\_L-ASSURANCE\\_MALADIE.pdf](https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/HCAAM/2012/AVIS/HCAAM-2012-MARS-AVIS-AVIS_SUR_L-AVENIR_DE_L-ASSURANCE_MALADIE.pdf)
140. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. *Journal Officiel*; 27 janvier 2016.
141. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41(7):965-72.
142. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336(8726):1271-4.
143. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure* 2017;49:46-53.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.006>
144. Vigeveno F, Specchio N, Fejerman N. Idiopathic focal epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2013;111:591-604.  
<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-52891-9.00061-0>
145. Doumlele K, Friedman D, Buchhalter J, Donner EJ, Louik J, Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy among patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *JAMA Neurol* 2017;74(6):645-9.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6126>
146. International League Against Epilepsy, Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
147. Morris C, Dunkley C, Gibbon FM, Currier J, Roberts D, Rogers M, et al. Core Health Outcomes In Childhood Epilepsy (CHOICE): protocol for the selection of a core outcome set. *Trials* 2017;18:572.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2323-7>
148. Singh SP, Sankaraneni R, Antony AR. Evidence-based guidelines for the management of epilepsy. *Neurol India* 2017;65:6-11.  
[http://dx.doi.org/10.4103/neuroindia.NI\\_1027\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/neuroindia.NI_1027_16)
149. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464-8.  
<http://dx.doi.org/10.1053/seiz.2000.0442>
150. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13(3):277-82.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01215.x>
151. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994;44(4):601-8.
152. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 3: CD001902.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd001902>

153. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993;306(6889):1374-8.
154. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, *et al.* Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16(7):523-31.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30114-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30114-x)
155. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Withdrawal of antiepileptic drugs in young patients with cryptogenic focal epilepsies. *Seizure* 2012;21(6):431-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.04.008>
156. Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2017;128(2):297-302.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2016.11.024>
157. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330(20):1407-10.  
<http://dx.doi.org/10.1056/nejm199405193302002>
158. Italian League Against Epilepsy, Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, *et al.* Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 7):2-12.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12305>
159. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;Issue 2:CD005003.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005003.pub2>
160. de Waele L, Boon P, Ceulemans B, Dan B, Jansen A, Legros B, *et al.* First line management of prolonged convulsive seizures in children and adults: good practice points. *Acta Neurol Belg* 2013;113(4):375-80.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s13760-013-0247-x>
161. International League Against Epilepsy, Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, *et al.* A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-23.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13121>
162. Société de réanimation de langue française, Société française de médecine d'urgence. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (A l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). Recommandations formalisées d'experts. Paris: SRLF; SFMU; 2018.  
[https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018\\_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2018/06/22062018_RFE-Etat-de-mal-%C3%A9pileptique-SRLF-SFMU.pdf)
163. Vanelli M, Pedan A, Liu N, Hoar J, Messier D, Kiarsis K. The role of patient inexperience in medication discontinuation: a retrospective analysis of medication nonpersistence in seven chronic illnesses. *Clin Ther* 2009;31(11):2628-52.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.11.028>
164. Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(10):1849-55.
165. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Saint-Denis: ANSM; 2019.  
[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf)
166. International League Against Epilepsy, Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G, Caplan R, Dunn DW, *et al.* Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;18(Suppl 1):S55-S67.  
<http://dx.doi.org/10.1684/epd.2016.0817>
167. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;76:24-31.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.039>
168. Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses. Rapport d'élaboration. Mise à jour : septembre 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2579748/fr/fiche-memo-femmes-en-age-de-procreer-ayant-un-trouble-bipolaire-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2579748/fr/fiche-memo-femmes-en-age-de-procreer-ayant-un-trouble-bipolaire-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses)
169. American Epilepsy Society, American Academy of Neurology, Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, *et al.* Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy. Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr* 2018;18(4):260-8.  
<http://dx.doi.org/10.5698/1535-7597.18.4.260>
170. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68(6):402-8.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000252941.50833.4a>
171. Fattore C, Boniver C, Capovilla G, Cerminara C, Citterio A, Coppola G, *et al.* A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and

- adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(4):802-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02976.x>
172. Hong Kong Epilepsy Society, Fong JK, Chan EL, Leung H, Chan I, Chang RS, *et al.* An update of the Hong Kong Epilepsy Guideline: consensus statement on the use of antiepileptic drugs in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2017;23(1):74-88.  
<http://dx.doi.org/10.12809/hkmj166027>
173. International League Against Epilepsy, Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, *et al.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-63.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12074>
174. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55(2):236-42.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.55.2.236>
175. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res* 2010;91(1):10-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.05.008>
176. Elger C. Efficacy and safety of add-on treatment with zonisamide in adults with focal epileptic seizures with or without secondary generalization [En ligne] 2005.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00165828>
177. Glauser T, Laurenza A, Yang H, Williams B, Ma T, Fain R. Efficacy and tolerability of adjunct perampamil based on number of antiepileptic drugs at baseline and baseline predictors of efficacy: a phase III post-hoc analysis. *Epilepsy Res* 2016;119:34-40.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.11.014>
178. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, *et al.* Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000;54(12):2237-44.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.54.12.2237>
179. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, *et al.* Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362(9):790-9.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0902014>
180. Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, *et al.* Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disord* 2016;18(3):252-88.  
<http://dx.doi.org/10.1684/epd.2016.0839>
181. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2000;41(10):1284-8.
182. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69(18):1751-60.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000268699.34614.d3>
183. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, *et al.* A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999;52(7):1330-7.
184. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, *et al.* Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav* 2013;28(Suppl 1):S87-90.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.051>
185. Park KM, Kim SH, Nho SK, Shin KJ, Park J, Ha SY, *et al.* A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci* 2013;20(8):1079-82.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.10.020>
186. Widjaja E, Go C, McCoy B, Snead OC. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2015;109:155-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.012>
187. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Dietrich Alber F, Cortina Borja M, Hancock E, Johnson AL, *et al.* Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(10):715-25.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30244-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30244-x)
188. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in West syndrome. *Pediatr Neurol* 2015;53(3):193-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.004>
189. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997;26(2):389-95.
190. Centre de référence des épilepsies rares, Haute Autorité de Santé. Épilepsie myoclonique du nourrisson. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds\\_texte\\_epilepsie\\_myoclonique\\_nourrisson\\_mai\\_2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_texte_epilepsie_myoclonique_nourrisson_mai_2019.pdf)
191. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacón M, Moreno-González P, Aguilera-Albesa S, Yoldi-Petri ME. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy Res* 2018;139:80-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.013>

192. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58(9):1348-53.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.58.9.1348>
193. Fan HC, Lee HS, Chang KP, Lee YY, Lai HC, Hung PL, *et al.* The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism. *Int J Mol Sci* 2016;17(8):1242.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17081242>
194. Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: a systematic review. *Epilepsia* 2018;59(4):885-96.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.14015>
195. Organisation mondiale de la santé, Bureau Régional pour l'Europe. L'éducation thérapeutique du patient. Genève: OMS; 1998.  
[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/145296/E93849.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf)
196. May TW, Pfäfflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): results of a controlled, randomized study. *Epilepsia* 2002;43(5):539-49.
197. Lewis MA, Salas I, de la Sota A, Chiofalo N, Leake B. Randomized trial of a program to enhance the competencies of children with epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(1):101-9.
198. Lewis MA, Hatton CL, Salas I, Leake B, Chiofalo N. Impact of the Children's Epilepsy Program on parents. *Epilepsia* 1991;32(3):365-74.
199. Shore CP, Perkins SM, Austin JK. The Seizures and Epilepsy Education (SEE) program for families of children with epilepsy: a preliminary study. *Epilepsy Behav* 2008;12(1):157-64.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.10.001>
200. Sajatovic M, Colon-Zimmermann K, Kahrman M, Fuentes-Casiano E, Liu H, Tatsuoaka C, *et al.* A 6-month prospective randomized controlled trial of remotely delivered group format epilepsy self-management versus waitlist control for high-risk people with epilepsy. *Epilepsia* 2018;59(9):1684-95.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.14527>
201. Frizzell CK, Connolly AM, Beavis E, Lawson JA, Bye AM. Personalised epilepsy education intervention for adolescents and impact on knowledge acquisition and psychosocial function. *J Paediatr Child Health* 2011;47(5):271-5.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01952.x>
202. Haute Autorité de Santé. L'éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques. Analyse économique et organisationnelle. Rapport d'orientation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_dorientation\\_analyse\\_economique\\_et\\_organisationnelle.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_dorientation_analyse_economique_et_organisationnelle.pdf)
203. Higgins A, Downes C, Varley J, Doherty C, Begley C, Elliott N. Evidence-based practice among Epilepsy Specialist Nurses in the Republic of Ireland: findings from the SENSE study. *J Nurs Manag* 2019;27(4):840-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/jonm.12747>
204. Pfäfflin M, Schmitz B, May TW. Efficacy of the epilepsy nurse: results of a randomized controlled study. *Epilepsia* 2016;57(7):1190-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13424>
205. Haute Autorité de Santé. Avis N° 2016.0017/AC/SA3P du 27 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au protocole de coopération « Prise en charge et suivi des patients connus atteints d'épilepsie(s) en structures spécialisées et/ou par télémedecine, avec adaptation thérapeutique et soins par l'infirmier en lieu et place du médecin ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2607540/fr/avis-n-2016-0017/ac/sa3p-du-27-janvier-2016-du-college-de-la-has-relatif-au-protocole-de-cooperation-prise-en-charge-et-suivi-des-patients-connus-atteints-d-epilepsie-s-en-structures-specialisees-et-ou-par-telemedecine-avec-adaptation-therapeutique-et-soins-par-l-infirmier-en-lieu-et-place-du-medecin](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2607540/fr/avis-n-2016-0017/ac/sa3p-du-27-janvier-2016-du-college-de-la-has-relatif-au-protocole-de-cooperation-prise-en-charge-et-suivi-des-patients-connus-atteints-d-epilepsie-s-en-structures-specialisees-et-ou-par-telemedecine-avec-adaptation-therapeutique-et-soins-par-l-infirmier-en-lieu-et-place-du-medecin)
206. Décret n° 2018-629 du 18 juillet 2018 relatif à l'exercice infirmier en pratique avancée. *Journal Officiel*; 19 juillet 2018.
207. International League Against Epilepsy, Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance WC, *et al.* Psychological treatments for adults and children with epilepsy: evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia* 2018;59(7):1282-302.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.14444>
208. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):417-25.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.01.004>
209. Tang V, Poon WS, Kwan P. Mindfulness-based therapy for drug-resistant epilepsy: an assessor-blinded randomized trial. *Neurology* 2015;85(13):1100-7.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001967>
210. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 1):13-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12101>
211. Leeman-Markowski BA, Schachter SC. Cognitive and behavioral interventions in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(5):42.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11910-017-0752-z>
212. Nagai Y, Goldstein LH, Fenwick PB, Trimble MR. Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study. *Epilepsy Behav* 2004;5(2):216-23.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.12.003>



213. Serman MB. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. *Clin Electroencephalogr* 2000;31(1):45-55.
214. Tan G, Thornby J, Hammond DC, Strehl U, Canady B, Arnemann K, *et al*. Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clin EEG Neurosci* 2009;40(3):173-9.  
<http://dx.doi.org/10.1177/155005940904000310>
215. Giovagnoli AR. Awareness, overestimation, and underestimation of cognitive functions in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26(1):75-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.001>
216. Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. Pratiques de coopération et de coordination du parcours de la personne en situation de handicap. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: ANESM; 2018.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2839995/fr/pratiques-de-cooperation-et-de-coordination-du-parcours-de-la-personne-en-situation-de-handicap](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2839995/fr/pratiques-de-cooperation-et-de-coordination-du-parcours-de-la-personne-en-situation-de-handicap)
217. da Mota Gomes M, Navarro T, Keepanasseril A, Jeffery R, Haynes RB. Increasing adherence to treatment in epilepsy: what do the strongest trials show? *Acta Neurol Scand* 2017;135(3):266-72.  
<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12668>
218. Steiger BK, Jokeit H. Why epilepsy challenges social life. *Seizure* 2017;44:194-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.008>
219. McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res* 2009;86(1):1-14.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.04.007>
220. Hermann B, Jacoby A. The psychosocial impact of epilepsy in adults. *Epilepsy Behav* 2009;15(Suppl 1):S11-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.029>
221. Kerr MP, Turky A, Huber B. The psychosocial impact of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Epilepsy Behav* 2009;15:S26-30.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.020>
222. Sillanpää M, Helen Cross J. The psychosocial impact of epilepsy in childhood. *Epilepsy Behav* 2009;15:S5-10.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.007>
223. Tebartz van Elst L, Baker G, Kerr M. The psychosocial impact of epilepsy in older people. *Epilepsy Behav* 2009;15:S17-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.015>
224. Sherman EM. Maximizing quality of life in people living with epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2009;36:S17-24.
225. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, *et al*. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(2):222-30.
226. International League Against Epilepsy, Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, *et al*. 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* 2008;49(7):1239-76.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>
227. Lotstein DS, McPherson M, Strickland B, Newacheck PW. Transition planning for youth with special health care needs: results from the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2005;115(6):1562-8.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1262>
228. Camfield PR, Andrade D, Camfield CS, Carrizosa-Moog J, Appleton R, Baulac M, *et al*. How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2019;93:138-47.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.015>
229. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, Borlot F, Bui E, Camfield P, *et al*. Epilepsy: transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia* 2017;58(9):1502-17.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13832>
230. Chilcott J, Howell S, Kemeny A, Rittley CD, Richards C. The effectiveness of surgery in the management of epilepsy. Sheffield: Trent Institute for Health Service Research; 1999.
231. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345(5):311-8.  
<http://dx.doi.org/10.1056/nejm200108023450501>
232. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72(2):184-91.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.23601>
233. Berg AT, Altalib HH, Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: a critical reappraisal. *Epilepsia* 2017;58(7):1123-30.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13766>
234. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, *et al*. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(11):2133-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x>
235. Plioplys S, Dunn DW, Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(11):1389-402.  
<http://dx.doi.org/10.1097/chi.0b013e31815597fc>

236. Almane D, Jones JE, Jackson DC, Seidenberg M, Hermann BP. The social competence and behavioral problem substrate of new- and recent-onset childhood epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:91-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.11.018>
237. Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20(3):550-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.038>
238. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004;63(6):1008-14.
239. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(5):292-5.
240. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl 4):S26-30.
241. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Pataraja E, Aull S, *et al.* Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999;8(2):88-92.  
<http://dx.doi.org/10.1053/seiz.1999.0272>
242. Thapar A, Roland M, Harold G. Do depression symptoms predict seizure frequency: or vice versa? *J Psychosom Res* 2005;59(5):269-74.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.04.001>
243. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009;18(6):429-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2009.03.001>
244. Kanner AM. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl 4):11-9.
245. Thibault DP, Mendizabal A, Abend NS, Davis KA, Crispo J, Willis AW. Hospital care for mental health and substance abuse in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;57(Pt A):161-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.031>
246. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62(5):708-13.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000113763.11862.26>
247. International League Against Epilepsy, Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013;54(1):199-203.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x>
248. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5(5):399-405.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70415-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70415-x)
249. Micoulaud-Franchi JA, Barkate G, Trebuchon-da Fonseca A, Vaugier L, Gavaret M, Bartolomei F, *et al.* One step closer to a global tool for rapid screening of major depression in epilepsy: validation of the French NDDI-E. *Epilepsy Behav* 2015;44:11-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.011>
250. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, *et al.* Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008;13(Suppl 1):S1-29.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.005>
251. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62(4):345-54.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.023>
252. Verrotti A, Carrozzino D, Milioni M, Minna M, Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci* 2014;343(1-2):23-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.043>
253. Salpekar JA, Mishra G, Hauptman AJ. Key issues in addressing the comorbidity of depression and pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;46:12-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.036>
254. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, Koh S, Tournay A, Shields WD, *et al.* Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;44(4):591-7.
255. Wagner JL, Kellermann T, Mueller M, Smith G, Brooks B, Arnett A, *et al.* Development and validation of the NDDI-E-Y: a screening tool for depressive symptoms in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(8):1265-70.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13446>
256. Viellard M, Villeneuve N, Milh M, Lepine A, Micoulaud-Franchi JA, McGonigal A. Screening for depression in youth with epilepsy: psychometric analysis of NDDI-E-Y and NDDI-E in a French population. *Epilepsy Behav* 2019;98(Pt A):19-26.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.012>
257. American Psychiatric Association. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
258. Micoulaud-Franchi JA, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trebuchon-da Fonseca A, *et al.* Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav* 2016;57(Pt A):211-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.015>

259. Jones JE, Austin JK, Caplan R, Dunn D, Plioplys S, Salpekar JA. Psychiatric disorders in children and adolescents who have epilepsy. *Pediatr Rev* 2008;29(2):e9-14.  
<http://dx.doi.org/10.1542/pir.29-2-e9>
260. Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics* 2002;110(4):e46.
261. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996;46(6):1499-507.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.6.1499>
262. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* 2001;57(5):915-7.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.57.5.915>
263. Baroni G, Martins WA, Piccinini V, da Rosa MP, de Paola L, Paglioli E, *et al.* Neuropsychiatric features of the coexistence of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *J Psychosom Res* 2018;111:83-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.05.014>
264. Hingray C, Biberon J, El-Hage W, de Toffol B. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Rev Neurol* 2016;172(4-5):263-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.12.011>
265. LaFrance WC, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, Frank Webb A, Keitner GI, *et al.* Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71(9):997-1005.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.817>
266. Devinsky O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr* 2008;8(2):31-4.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1535-7511.2008.00227.x>
267. Alper K, Kuzniecky R, Carlson C, Barr WB, Vorkas CK, Patel JG, *et al.* Postictal psychosis in partial epilepsy: a case-control study. *Ann Neurol* 2008;63(5):602-10.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.21341>
268. Akanuma N, Kanemoto K, Adachi N, Kawasaki J, Ito M, Onuma T. Prolonged postictal psychosis with forced normalization (Landolt) in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):456-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.01.013>
269. Okazaki M, Adachi N, Akanuma N, Hara K, Ito M, Kato M, *et al.* Do antipsychotic drugs increase seizure frequency in epilepsy patients? *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(11):1738-44.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.012>
270. Kanner AM, Dunn DW. Diagnosis and management of depression and psychosis in children and adolescents with epilepsy. *J Child Neurol* 2004;19(Suppl 1):S65-72.  
<http://dx.doi.org/10.1177/088307380401900108>
271. DeToledo JC, Lowe MR, Haddad H. Behaviors mimicking seizures in institutionalized individuals with multiple disabilities and epilepsy: a video-EEG study. *Epilepsy Behav* 2002;3(3):242-4.
272. International League Against Epilepsy, Besag F, Aldenkamp A, Caplan R, Dunn DW, Gobbi G, *et al.* Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): epilepsy and autism. *Epileptic Disord* 2016;18(Suppl 1).  
<http://dx.doi.org/10.1684/epd.2016.0812>
273. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006;8(1):267-71.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.11.001>
274. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, Kaltenmeier MC, Fortini S, Soprano AM. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure* 2014;23(2):98-104.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.016>
275. Hoppe C, Elger CE, Helmstaedter C. Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:26-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01397.x>
276. Samson S. Epilepsie : place du bilan neuropsychologique. *Neurochirurgie* 2008;54(3):236-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.036>
277. Jokeit H, Ebner A. Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res* 2002;135:455-63.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0079-6123\(02\)35042-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0079-6123(02)35042-8)
278. Sutula TP, Hagen J, Pitkänen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 2003;16(2):189-95.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000063770.15877.bc>
279. Avanzini G, Depaulis A, Tassinari A, de Curtis M. Do seizures and epileptic activity worsen epilepsy and deteriorate cognitive function? *Epilepsia* 2013;54:14-21.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12418>
280. Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T, Galanopoulou AS, Moshe SL. Should epileptiform discharges be treated? *Epilepsia* 2015;56(10):1492-504.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13108>
281. Landi S, Petrucco L, Sicca F, Ratto GM. Transient cognitive impairment in epilepsy. *Front Mol Neurosci* 2018;11:458.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2018.00458>
282. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol* 2012;259(8):1727-31.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>
283. Witt JA, Werhahn KJ, Kramer G, Ruckes C, Trinka E, Helmstaedter C. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol Scand* 2014;130(3):172-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12260>
284. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001;107(1):115-22.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.115>

285. Farina E, Raglio A, Giovagnoli AR. Cognitive rehabilitation in epilepsy: an evidence-based review. *Epilepsy Res* 2015;109:210-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.017>

286. Selassie AW, Wilson DA, Martz GU, Smith GG, Wagner JL, Wannamaker BB. Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities. *Epilepsy Res* 2014;108(2):305-15.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.12.002>

287. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15(1):106-15.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00225-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00225-2)

288. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53(8):1282-93.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x>

289. Kim DW, Lee SY, Shon YM, Kim JH. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(10):e146-9.

<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12338>

290. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab* 2006;3:36.

<http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-3-36>

291. Miziak B, Chroscinska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(8):679-89.

<http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2019.1625887>

292. Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)

293. Liu F, Wang X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Rev Neurother* 2017;17(5):475-85.

<http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1262259>

294. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Epilepsy in pregnancy. Green-top Guideline n°68. London: RCOG; 2016.

[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/qtg68\\_epilepsy.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/qtg68_epilepsy.pdf)

295. Polish Society of Epileptology, Polish Gynecological Society, Jedrzejczak J, Bomba-Opon D, Jakiel G, Kwasniewska A, *et al.* Managing epilepsy in women of childbearing age. *Ginekol Pol* 2017;88(5):278-84.

<http://dx.doi.org/10.5603/GP.a2017.0053>

296. Crawford P, Lee P. Gender difference in management of epilepsy-what women are hearing. *Seizure* 1999;8(3):135-9.

<http://dx.doi.org/10.1053/seiz.1999.0274>

297. Al Wattar BH, Tamilselvan K, Khan R, Kelso A, Sinha A, Pirie AM, *et al.* Development of a core outcome set for epilepsy in pregnancy (E-CORE): a national multi-stakeholder modified Delphi consensus study. *BJOG* 2017;124(4):661-7.

<http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14430>

298. Pack AM, Davis AR, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Antiepileptic drugs: are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? *Epilepsy Behav* 2009;14(4):640-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.01.024>

299. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;88(8):728-33.

<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003637>

300. Johnson EL, Burke AE, Wang A, Pennell PB. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology* 2018;91(11):e1031-e9.

<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000006173>

301. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83(1):16-29.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.013>

302. Vieira CS, Pack A, Roberts K, Davis AR. A pilot study of levonorgestrel concentrations and bleeding patterns in women with epilepsy using a levonorgestrel IUD and treated with antiepileptic drugs. *Contraception* 2019;99(4):251-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2018.11.018>

303. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition. Geneva: WHO; 2015.

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158\\_eng.pdf?sequence=9](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9)

304. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Differential impact of contraceptive methods on seizures varies by antiepileptic drug category: findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav* 2016;60:112-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.020>

305. Reddy DS. Do oral contraceptives increase epileptic seizures? *Expert Rev Neurother* 2017;17(2):129-34.

<http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2016.1243472>

306. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005;46(9):1414-7.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.10105.x>

307. Davis AR, Saadatmand HJ, Pack A. Women with epilepsy initiating a progestin IUD: a prospective pilot study of safety and acceptability. *Epilepsia* 2016;57(11):1843-8.

<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13559>

308. Herzog AG, Farina EL, Blum AS. Serum valproate levels with oral contraceptive use. *Epilepsia* 2005;46(6):970-1.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00605.x>
309. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(5):e85-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x>
310. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belg* 2018;118(3):459-64.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s13760-018-0974-0>
311. Kapoor D, Wallace S. Trends in maternal deaths from epilepsy in the United Kingdom: a 30-year retrospective review. *Obstet Med* 2014;7(4):160-4.  
<http://dx.doi.org/10.1177/1753495x14553257>
312. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res* 2003;52(3):147-87.
313. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernandez-Diaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;72(9):981-8.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1017>
314. Nashef L, Tomson T. Epilepsy: intriguing new data on epilepsy and risks at delivery. *Nat Rev Neurol* 2015;11(10):550-2.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.176>
315. French JA, Meador K. Risks of epilepsy during pregnancy: how much do we really know? *JAMA Neurol* 2015;72(9):973-4.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1356>
316. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354-60.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80>
317. Katz JM, Pacia SV, Devinsky O. Current management of epilepsy and pregnancy: fetal outcome, congenital malformations, and developmental delay. *Epilepsy Behav* 2001;2(2):119-23.  
<http://dx.doi.org/10.1006/ebbeh.2001.0158>
318. Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery? *Seizure* 2003;12(4):217-9.
319. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;215:12-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.016>
320. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, McCorry D, Bagary M, *et al.* Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(10006):1845-52.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00045-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00045-8)
321. Razaz N, Tomson T, Wikstrom AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2017;74(8):983-91.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1310>
322. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, *et al.* Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321(7262):674-5.
323. Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):89-93.
324. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39(8):887-92.
325. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, *et al.* Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19(2):112-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2009.11.008>
326. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1):186-92.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00386.x>
327. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):371-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.020>
328. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based cohort study. *BJOG* 2010;117(12):1537-43.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02694.x>
329. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, *et al.* Management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5):1247-55.
330. Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, Howards PP, Sorensen MJ, Olsen J, *et al.* Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5159.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5159>
331. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG* 2000;107(7):896-902.

332. Minkoff H, Schaffer R, Delke I, Grunebaum N. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol* 1985;65(Suppl 3):22S-4S.
333. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979;7(1):3-6.
334. Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(5):499-504.
335. Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998;51(3):904-6.
336. Goetting MG, Davidson BN. Status epilepticus during labor: a case report. *J Reprod Med* 1987;32:313-4.
337. Özdemir O, Sari ME, Ertugrul FA, Kurt A, Selimova V, Atalay CR. The effects of a history of seizures during pregnancy on umbilical arterial blood gas values in pregnant women with epilepsy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014;15(3):135-9.  
<http://dx.doi.org/10.5152/jtgga.2014.13118>
338. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy: etiology, management, and clinical outcomes. *Epilepsy Behav* 2017;76:114-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.002>
339. Lu YT, Hsu CW, Tsai WC, Cheng MY, Shih FY, Fu TY, *et al.* Status epilepticus associated with pregnancy: a cohort study. *Epilepsy Behav* 2016;59:92-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.03.034>
340. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, *et al.* Practice parameter update: management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133-41.  
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a6b312>
341. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013;70(11):1367-74.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4290>
342. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, *et al.* Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014;168(8):729-36.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.118>
343. Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, Houston V, Siddiqua A, Doug M, *et al.* Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:26-31.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.021>
344. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29(1):13-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.026>
345. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notschaele M, *et al.* Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63(3):571-3.
346. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, *et al.* Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2130-6.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000289511.20864.2a>
347. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, *et al.* Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54(9):1621-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12302>
348. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35(1):122-30.
349. Lander CM, Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. *Epilepsia* 1991;32(2):257-66.
350. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, *et al.* Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* 2018;91(13):e1228-e36.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000006240>
351. Thangaratinam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, Greenhill L, *et al.* AntiEpileptic drug Monitoring in PREGnancy (EMPIRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess* 2018;22(23).  
<http://dx.doi.org/10.3310/hta22230>
352. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131-7.
353. Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991;8(1):75-8.
354. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60(4):575-9.
355. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, *et al.* Congenital anomalies in children of

- mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;10(7):e0131130. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131130>
356. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153(10):961-8.
357. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, *et al.* Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(5):506-11. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.156109>
358. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343(22):1608-14. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200011303432204>
359. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, *et al.* Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006;13(6):645-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01359.x>
360. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(8):803-7. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1975>
361. Bjork M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, *et al.* Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol* 2018;75(2):160-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3897>
362. Husebye ES, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjork MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. *Neurology* 2018;91(9):e811-e21. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000006073>
363. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70323-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70323-x)
364. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinka E, Unterberger I, Dobesberger J, *et al.* Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol* 2008;255(12):1926-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-008-0029-1>
365. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):611-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.021>
366. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58(4):549-53.
367. Choulika S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):882-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.041>
368. Sveberg L, Vik K, Henriksen T, Tauboll E. Women with epilepsy and post partum bleeding: is there a role for vitamin K supplementation? *Seizure* 2015;28:85-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.021>
369. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, *et al.* Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15:95. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0845-1>
370. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 11: CD010224. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010224.pub2>
371. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, *et al.* Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17(6):530-8. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30107-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30107-8)
372. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy outcomes following in utero exposure to lamotrigine: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2017;31(6):439-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-017-0433-0>
373. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, *et al.* Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):193-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203>
374. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692-9. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f39>
375. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother* 2015;15(10):1171-87. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1083422>
376. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia* 2016;57(7):1048-52. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13415>

377. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, *et al.* The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344(15):1132-8.  
<http://dx.doi.org/10.1056/nejm200104123441504>
378. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27(3):197-202.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200427030-00004>
379. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64(11):1874-8.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000163771.96962.1f>
380. Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJ. Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. *Seizure* 2018;56:111-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.009>
381. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54(1):181-6.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03625.x>
382. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, *et al.* Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013;54(1):165-71.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12001>
383. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux. Synthèse. Saint-Denis: ANSM; 2019.  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>
384. Holmes LB, Rosenberger PB, Harvey EA, Khoshbin S, Ryan L. Intelligence and physical features of children of women with epilepsy. *Teratology* 2000;61(3):196-202.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(200003\)61:3<196::AID-TERA7>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(200003)61:3<196::AID-TERA7>3.0.CO;2-T)
385. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, *et al.* Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62(1):28-32.
386. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D, Czuchta D, Gardner HA, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994;271(10):767-70.
387. van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(1 Pt 1):121-8.
388. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996;85(6):739-46.
389. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf* 2010;33(1):73-9.  
<http://dx.doi.org/10.2165/11317640-000000000-00000>
390. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, *et al.* Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 10:CD010236.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010236.pub2>
391. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(7):e017248.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248>
392. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(1):133-42.  
<http://dx.doi.org/10.1017/s1355617710001359>
393. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, *et al.* IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs. A controlled cohort study. *Neurology* 2015;84(4):382-90.  
<http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001182>
394. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96(7):643-7.  
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.176990>
395. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, *et al.* Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 2015;56(7):1047-55.  
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13007>
396. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, *et al.* The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(6):637-43.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304270>
397. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-703.



<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2270>

398. Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, *et al.* Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol* 2016;54:5-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2016.01.001>

399. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.001>

400. Rovet J, Cole S, Nulman I, Scolnik D, Altmann D, Koren G. Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child Neuropsychol* 1995;1(2):150-7.

401. Arulmozhi T, Dhanaraj M, Rangaraj R, Vengatesan A. Physical growth and psychomotor development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Neurol India* 2006;54(1):42-6.

402. Wide K, Henning E, Tomson T, Winbladh B. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Acta Paediatr* 2002;91(4):409-14.

403. Vanoverloop D, Schnell RR, Harvey EA, Holmes LB. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992;14(5):329-35.

404. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, *et al.* Exposure to antiepileptic drugs *in utero* and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia* 2013;54(8):1462-72. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12226>

405. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol* 2013;41:115-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.06.001>

406. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, *et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51(10):2058-65. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02668.x>

407. Cohen-Israel M, Berger I, Martonovich EY, Klinger G, Stahl B, Linder N. Short- and long-term complications of *in utero* exposure to lamotrigine. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(1):189-94. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13437>

408. Leavitt AM, Yerby MS, Robinson N, Sells CJ, Erickson DM. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):141-3.

409. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. Motor and mental development of

infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):229-36.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.010>

410. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(12):2234-40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01376.x>

411. Machover Reinisch J, Sanders SA, Lykke Mortensen E, Rubin DB. *In utero* exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 1995;274(19):1518-25.

412. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, *et al.* *In utero* exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology* 2014;82(3):213-21. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.000000000000030>

413. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney C, Trayner P, Clayton-Smith J, *et al.* Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology* 2016;87(18):1943-53. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000003157>

414. Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, Andersen MP, Rohde C, Torp-Pedersen C, *et al.* *In utero* exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(12):1324-31. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-318386>

415. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of *in utero* exposure to topiramate. *Reprod Toxicol* 2012;34(3):308-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.05.038>

416. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43(4):435-45. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410430405>

417. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, Schachter SC, Milne RL, Hopper JL, *et al.* Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology* 2004;62(7):1127-33.

418. Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003;55(1-2):137-46.

419. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res* 2011;97(1-2):103-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.07.018>

420. Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, Leibson CL, Hauser WA, Buchhalter JR, *et al.* Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014;137(Pt 3):795-805. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt368>

421. Bianchi A, Viaggi S, Chiossi E. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreen Study. *Seizure* 2003;12(4):203-10.
422. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology* 2006;27(2):67-73. <http://dx.doi.org/10.1159/000094976>
423. Ottman R, Lee JH, Risch N, Hauser WA, Susser M. Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(4):353-61.
424. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet* 1988;43(3):257-64.
425. Doose H, Neubauer BA. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;43(2):103-14.
426. Greenberg DA, Durner M, Keddache M, Shinnar S, Resor SR, Moshe SL, *et al.* Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2000;66(2):508-16. <http://dx.doi.org/10.1086/302763>
427. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
428. Trinka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2003;180(Suppl):33-6.
429. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352(9145):1970-3. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)04512-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04512-7)
430. Kellinghaus C, Loddemkemper T, Dinner DS, Lachhwani D, Luders HO. Non-epileptic seizures of the elderly. *J Neurol* 2004;251(6):704-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-004-0406-3>
431. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia* 2002;43(2):165-9.
432. Abubakr A, Wambacq I. Seizures in the elderly: video/EEG monitoring analysis. *Epilepsy Behav* 2005;7(3):447-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.06.012>
433. Kawai M, Hrachovy RA, Franklin PJ, Foreman PJ. Video-EEG monitoring in a geriatric veteran population. *J Clin Neurophysiol* 2007;24(6):429-32. <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e31815ba0c8>
434. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009;8(11):1019-30. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70240-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70240-6)
435. Lawn N, Kelly A, Dunne J, Lee J, Wesseldine A. First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Res* 2013;107(1-2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.009>
436. Hernández-Ronquillo L, Adams S, Ballendine S, Téllez-Zenteno JF. Epilepsy in an elderly population: classification, etiology and drug resistance. *Epilepsy Res* 2018;140:90-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.12.016>
437. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46(2):350-5. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.2.350>
438. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004;363(9416):1184-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15946-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15946-1)
439. Wannamaker BB, Wilson DA, Malek AM, Selassie AW. Stroke after adult-onset epilepsy: a population-based retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* 2015;43:93-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.028>
440. Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1997;38(11):1216-20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01219.x>
441. Ng SK, Hauser WA, Brust JC, Susser M. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1993;43(2):425-8. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.43.2.425>
442. Brigo F, Tezzon F, Nardone R. Late-onset seizures and risk of subsequent stroke: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2014;31:9-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.11.003>
443. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996;46(3):727-30. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.3.727>
444. Scarneas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, *et al.* Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol* 2009;66(8):992-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2009.130>
445. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):118-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.08.012>
446. Hiyoshi T, Yagi K. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 9):31-5.

447. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338(1):20-4.

<http://dx.doi.org/10.1056/nejm199801013380104>

448. Roberts MA, Godfrey JW, Caird FI. Epileptic seizures in the elderly: I. Aetiology and type of seizure. *Age Ageing* 1982;11(1):24-8.

<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/11.1.24>

449. Loiseau J, Loiseau P, Duche B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990;27(3):232-7.

<http://dx.doi.org/10.1002/ana.410270304>

450. Cameron H, Macphee GJ. Anticonvulsant therapy in the elderly: a need for placebo controlled trials. *Epilepsy Res* 1995;21(2):149-57.

451. Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35(2):381-90.

452. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, *et al.* Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68(20):1701-9.

<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db>

## Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Association des paralysés de France (APF), France Handicap\*

Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA)\*

Association française de promotion de la santé scolaire et universitaire (AFPSSU)\*

Association nationale des sages-femmes libérales (ANSFL)

Association nationale des sages-femmes territoriales (ANSFT)\*

Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA)\*

Le Collège de la médecine générale (CMG)\*

Collège infirmier français (CIF)\*

Conseil national de l'Ordre des sages-femmes

Conseil national professionnel de psychiatrie - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNPP-CNQSP)\*

Comité d'études, d'éducation et de soins auprès des personnes polyhandicapées (CESAP)\*

Comité national des directeurs d'établissements pour épileptiques (CNDEE)\*

Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR)\*

(\*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Conseil national professionnel de gériatrie (CNPG)\*

Conseil national professionnel de médecine d'urgence (CNPMU)\*

Conseil national professionnel de neurologie/Fédération française de neurologie (FFN)\*

Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP)\*

Épilepsie France\*

Fédération des associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères (EFAPPE)\*

Fédération française de psychiatrie (FFP)\*

Fédération française des psychologues et de psychologie (FFPP)\*

Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM)\*

Société française de médecine du travail (SFMT)\*

Société française de neurologie pédiatrique (SFNP)\*

Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT)\*

### ► Groupe de travail

Dr Bénédicte Héron-Longe, neuropédiatre, Paris - co-présidente du groupe de travail

Dr Virginie Lambrecq, neurologue, Paris - co-présidente du groupe de travail

Dr Sarah Rosenberg, neurologue, Clermont-Ferrand - chargée de projet

Dr Joseph Toulouse, neuropédiatre, Lyon - chargé de projet

Mme Muriel Dhénain, Saint-Denis - chef de projet HAS

Dr Francis Abramovici, médecin généraliste, Lagny-sur-Marne

Dr Martine Alt-Tebacher, pharmacologue, Strasbourg

M. Patrick Baudru, représentant des usagers, Puteaux

Dr Anne-Charlotte Cullier, neuropédiatre, Le-Ban-Saint Martin

Dr Sophie Demeret, neuroréanimatrice, Paris

Dr Blandine Dozières-Puyravel, pédiatre, Paris

Dr Sandra Felix, neurologue, Annecy  
Mme Dominique Garo, Monitrice Éducatrice IME Les  
Coteaux ASPEC, Mortagne-au-Perche  
Dr Marie Girot, neurologue, Lille  
Dr Thomas Gouyet, médecin du travail, Rennes  
Dr Sophie Gueden, neuropédiatre, Angers  
Mme Claire-Emmanuelle Guinoiseau, infirmière,  
Châlons-en-Champagne  
Dr Sylvie Lamoureux-Toth, neuropédiatre, Avignon  
M. Sébastien Leguérinel, AMP coordinateur, Rennes  
Dr Dominique Mastelli, psychiatre, Strasbourg

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

### ► Groupe de lecture

Pr Stéphane Auvin, neuropédiatre, Paris  
Dr Nathalie Ayrivié, neurologue, La Rochelle  
Pr Fabrice Bartolomei, neurologue, Marseille  
Dr Claire Bilbault, neuropédiatre et neurophysiologiste,  
Le-Ban-Saint-Martin  
Dr Arnaud Biraben, neurologue, Rennes  
Mme Caroline Bourdon, psychologue spécialisée en  
neuropsychologie, Evry  
Dr Catherine Brisse, médecin MPR, Paris  
Dr Cindy Cariou, pédopsychiatrie, Angers  
Dr Serge Chassagnon, neurologue, Strasbourg  
Dr Marie Denuelle, neurologue, Toulouse  
Pr Dominique Deplanque, neurologue et  
pharmacologue, Lille  
Pr Philippe Derambure, neurologue, Lille  
Mme Nolwenn Des Cognets, infirmière, Rennes  
Pr Marc Dommergues, gynécologue-obstétricien, Paris  
Pr Sophie Dupont, neurologue, Paris  
Pr Sophie Fantoni-Quinton, médecin du travail, Lille  
Dr Nicole Garret-Gloanec, pédopsychiatrie, Paris  
Dr Alexa Garros, neuropédiatre, Grenoble  
Dr Christian Geny, neurologue, Montpellier  
Dr N. Sybille Goddet, urgentiste, Dijon  
Dr Marc Grohens, psychiatre, Paris

Mme Isabelle Moro, cadre de santé, coordonnatrice de  
situation individuelle adulte, Valence  
Dr Anne-Emmanuelle Piquet-Massin, neuropédiatre,  
Rueil-Malmaison  
Mme Marie-Christine Poulain, représentante des  
usagers, Rennes  
Mme Marielle Prevos-Morgant, cadre de santé, Tain  
L'Hermitage  
Dr Jacques Rambaud, médecin généraliste, Cabestany  
Dr Pascal Richard, psychiatre, Paris  
Dr Cécile Sabourdy, neurologue, Grenoble

Dr Romain Hellmann, médecin urgentiste, Paris  
Dr Isabelle Héron, gynécologue médicale, Rouen  
Dr Patrick Latour, neurologue, Tain-l'Hermitage  
Dr Jérémie Lefranc, neuropédiatre, Brest  
Dr Natacha Lemaréchal, pédiatre, Paris  
Dr Stephan Lemouel, médecin généraliste, Hinx  
Dr Pascal Le Roux, pédiatre, Le Havre  
Dr Véréne Lethel, neuropédiatre, Marseille  
Dr Beatrice Lognos, médecin généraliste, Saint-  
Georges-d'Orques  
M. Christophe Lucas, représentant des usagers, Paris  
Dr Cécile Marchal, neurologue, Bordeaux  
Dr Claire Marcon, neurologue, Lyon  
Dr Julia Maruani, gynécologue médicale, Marseille  
Dr Hélène Ménard, médecin MPR, Rennes  
Pr Philippe Meyer, réanimation-neuroanesthésie  
pédiatriques, Paris  
Pr Sylvie Nguyen The Tich, neuropédiatre, Lille  
Dr Elizabeth Paganelli, gynécologue médicale, Saint-  
Cyr-sur-Loire  
Dr Jean-Marc Pinard, neurologue, Nouméa  
Mme Sylvie Quéré, directrice d'établissements  
spécialisés dans l'accompagnement de personnes avec  
épilepsies sévères, Broons  
Dr Élise Riquin, pédopsychiatrie, Angers

Dr Jean-Yves Rotgé, psychiatre, Paris

Dr Nathalie Seibel, neuropsychologue, orthophoniste,  
Paris

Dr Patrice Serre, médecin urgentiste, Bourg-en-Bresse

Mme Françoise Thomas-Violettes, représentante des  
usagers, Saint-Egrève

Dr Eléonore Timsit, médecin urgentiste, Dijon

Dr Catherine Verdun-Esquer, médecin du travail,  
Bordeaux

Pr Marc Verny, neurologue, Professeur de gériatrie,  
Paris

Dr Antoine Yroni, psychiatre, Toulouse

### ► Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

La HAS remercie également Mme Marine Martin, présidente de l'APESAC<sup>7</sup> pour sa relecture de la fiche de synthèse.

---

<sup>7</sup> APESAC : Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant

## Fiche descriptive

Titre	Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique initiale ainsi que le suivi des enfants et adultes ayant une épilepsie ;</li> <li>• Avec une attention particulière au diagnostic et au traitement de l'épilepsie associée à des troubles psychiatriques.</li> </ul> <p>Ce travail est centré sur la prise en charge des patients en soins primaires et par les professionnels de niveau 2.</p>
Professionnel(s) concerné(s)	Professionnels impliqués dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique et dans le suivi des patients ayant une épilepsie : médecin généraliste, neurologue, pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, médecin scolaire, médecin du travail, urgentiste, réanimateur, infirmière spécialisée en épilepsie, etc.
Demandeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La Société française de neurologie pédiatrique (SFNP), la Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) et la Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie (FFRE) ;</li> <li>• La Fédération des associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères (EFAPPE), Épilepsie France, la Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) et le Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française (CPNLF).</li> </ul>
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Pilotage du projet	<p>Coordination : Muriel Dhénain, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Pierre Gabach).</p> <p>Secrétariat : Mme Catherine John et Mme Jessica Layouni.</p>
Recherche documentaire	<p>De janvier 2012 à janvier 2019 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique)</p> <p>Réalisée par Mme Sophie Despeyroux, avec l'aide de Mme Sylvie Lascols (chef du Service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès)</p>
Auteurs de l'argumentaire	<p>Dr Sarah Rosenberg, neurologue, Paris – chargée de projet,</p> <p>Dr Joseph Toulouse, neuropédiatre, Lyon-Bron – chargé de projet,</p> <p>avec la contribution des membres du groupe de travail co-présidé par Dr Bénédicte Héron-Longe, neuropédiatre, Paris et Dr Virginie Lambrecq, neurologue, Paris</p>
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur le site DPI-Santé : <a href="https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home">https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS octobre 2020
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Recommandations et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)