

GESTION DE L'ÉPILEPSIE EN UCDG

ANNEXE 13 - DU DOCUMENT «GUIDE DE GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG – 3^{ÈME} ÉDITION» [1]

Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin ou du pharmacien.

Auteurs :

Josée Roussy, M.D., gériatre, CISSS Chaudières-Appalaches

Alexandre Lahaie, pharmacien, M.Sc., CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal - Hôpital de Verdun

Édition 2021

Révisure :

Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, IUGM, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal



Première édition : 2018 [2]

Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec

Illustrations : Victoire K-Bezeau

INTRODUCTION

La croyance que l'épilepsie est une maladie de l'enfance est commune et erronée. En fait, l'incidence de l'épilepsie est plus élevée chez les gens âgés que dans les autres groupes d'âge. Pas moins de 25% des convulsions de novo surviennent chez les 65 ans et plus [3], les hommes étant davantage touchés que les femmes [4]. L'incidence de la maladie est plus importante dans la première année de vie, diminue par la suite progressivement jusqu'à se stabiliser à l'âge adulte. L'incidence augmente à nouveau par la suite à partir de l'âge de 55 ans, tel que démontré dans la courbe de l'étude de Rochester, une étude observationnelle de grande envergure qui s'est échelonnée sur cinquante ans [4, 5]. Chez les patients 65 ans et plus, la prévalence varie entre 1-2% avec une incidence annuelle représentant près de 5 fois l'incidence de la population entre 20-64 ans [6, 7].

Avec le vieillissement populationnel prévu pour les prochaines décennies, il est attendu que le taux d'aînés âgés 65 ans et plus passe de 16,6% en 2013 à plus de 25% en 2031 [8]. L'épilepsie chez les aînés risque donc d'être une condition plus fréquemment rencontrée dans nos pratiques respectives, ce qui justifie que l'on en connaisse les différents aspects, aux plans étiologique, diagnostique et thérapeutique, en soulignant les particularités liées à la clientèle gériatrique [9, 10].

Quelques définitions

Une convulsion peut être provoquée (i.e. symptomatique aiguë) ou non-provoquée. Une crise provoquée survient en présence d'un facteur temporaire et réversible qui diminue le seuil convulsif au moment de la survenue de l'événement. Un délai de 7 jours est accepté entre le facteur causal et la convulsion pour démontrer le lien entre les deux événements. Une crise convulsive sera définie comme non-provoquée en l'absence de ce lien direct [11].

L'International League Against Epilepsy [11] a proposé en 2014 [12] une définition de l'épilepsie. Elle est définie par la survenue de l'une de ces conditions :

- Si le patient présente deux convulsions non-provoquées à plus de 24h d'intervalle ;
- Si le patient présente une convulsion non-provoquée associée à un risque de récurrence d'au moins 60% sur les dix prochaines années;
- En présence d'un syndrome épileptique (par exemple dans certaines maladies ou malformations génétiques).

Cette définition est généralisable aux patients de tous les âges. Un syndrome épileptique est rare en gériatrie, étant classiquement diagnostiqué chez les enfants ou au jeune âge adulte.

Il y a très peu de littérature qui permette aux cliniciens, même experts du sujet, de quantifier le risque de récurrence de convulsions chez un patient donné [11]. Il s'agit d'un sujet débattu, en particulier pour la clientèle gériatrique, certains épiléptologues considérant d'emblée les sujets âgés à haut risque, compte tenu des étiologies sous-jacentes. En raison du vieillissement physiologique et de la charge de comorbidités qui souvent s'accroît avec l'âge, il est probable que les conséquences d'un diagnostic et d'un traitement de l'épilepsie aient un impact encore plus important chez le sujet âgé.

Classification des crises

L'international League Against Epilepsy [11] a publié en 2017 [13] une mise à jour de sa classification des convulsions. Cet organigramme demeure le même en gériatrie. Une crise peut être focale (anciennement appelée "partielle"), généralisée ou à début inconnu. Une crise focale peut être motrice ou non motrice, avec atteinte ou non de l'état de conscience, avec la possibilité d'une évolution bilatérale tonico-clonique (anciennement l'appellation "secondairement généralisée"). Une crise motrice pourrait être précisée davantage en indiquant le genre de mouvements anormaux, i.e. tonique, myoclonique, clonique, etc.

Étiologies

Il y a plusieurs causes de convulsions aiguës (ou provoquées) auprès de la population gériatrique. On rapporte que 50% de ces crises sont liées à un accident vasculaire cérébral (AVC) aigu, 6-30% à une encéphalopathie métabolique, 10% à des médicaments et 5-20% à d'autres causes variées, dont les traumatismes crâniens et les infections. Les causes métaboliques à suspecter sont l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, l'hyponatrémie, l'hypocalcémie, l'insuffisance hépatique ou rénale.

Quant aux épilepsies tardives [14, 15], 30-50% sont liées aux maladies cérébrovasculaires, 9-17% aux troubles neurocognitifs majeurs (TNC majeur, démences) et 5-15% sont secondaires à d'autres causes, les plus fréquentes étant les traumatismes crâniens et les tumeurs cérébrales. Pas moins de 40% des épilepsies demeurent de cause inconnue. Les étiologies se modifient substantiellement selon l'âge du patient. Les patients plus jeunes ont plus fréquemment une cause inconnue ou génétique (anciennement nommée idiopathique) (jusqu'à 80% des cas chez le jeune adulte) [4].

Convulsions provoquées liées aux maladies cérébrovasculaires

Les convulsions aiguës surviennent dans 4-9% [16] des événements cérébrovasculaires aigus, incluant les accidents ischémiques transitoires [14]. Elles se manifesteront plus souvent dans les 24 à 48 premières heures suivant l'événement. Les principaux facteurs de risque reconnus sont [16-18]: la composante hémorragique (en particulier sous-arachnoïdienne), la grande taille de l'AVC, son implication corticale et sa localisation antérieure dans le cerveau. Un événement cérébrovasculaire hémorragique double le risque de convulsion comparativement à un événement ischémique [19].

Épilepsie liée aux maladies cérébrovasculaires

L'épilepsie est diagnostiquée chez 35% des patients ayant présenté une convulsion aiguë. Quelque 5-9% des patients ayant subi un AVC développeront une épilepsie. Les facteurs de risque favorisant le développement d'épilepsie sont les mêmes que pour les convulsions provoquées. De plus, le fait d'avoir souffert de convulsion aiguë, d'avoir des AVC récidivants et d'avoir un nombre plus élevé de lésions cérébrales sont aussi des facteurs de risque significatifs. Le risque de convulsion non-provoquée semble prédominer dans la première année suivant l'AVC, mais demeure élevé pour au moins 7 ans. Plusieurs études ont observé que le risque d'épilepsie dans la première année suivant l'AVC se situe autour de 3-4% et de 11,5% sur 5 ans [7].

La maladie microvasculaire [18], c'est-à-dire la présence de leucoaraïose et d'infarctus lacunaires, surtout s'ils sont associés à des troubles cognitifs, augmentent également le risque d'épilepsie post-AVC. Toutefois, un lien direct de la maladie des petits vaisseaux comme facteur de risque d'épilepsie est moins clair dans la littérature.

Les facteurs de risque vasculaires [18] comme l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la maladie vasculaire athérosclérotique périphérique et cardiaque sont associés à l'épilepsie, même en l'absence d'AVC.

La relation entre la survenue d'un AVC et l'épilepsie semble bidirectionnelle [20, 21]. La présence d'épilepsie à début tardif est aussi un facteur de risque pour la survenue d'AVC, augmentant le risque de trois fois. Dans ce contexte, il pourrait être raisonnable de dépister les facteurs de risque cardiovasculaires chez un patient âgé chez qui on porterait un nouveau diagnostic d'épilepsie.

Épilepsie et démence

La démence est la deuxième cause la plus fréquente d'épilepsie gériatrique, survenant dans 9-17% des cas. Le risque de développer l'épilepsie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer serait au moins 3 fois plus élevé que dans la population générale du même âge [18, 22]. Moins de données sont disponibles pour les autres types de trouble neurocognitif. Il est néanmoins démontré qu'ils augmentent significativement le risque de développer une épilepsie, focale ou généralisée [23]. Les facteurs de risque identifiés sont un âge plus jeune au début de la démence (TNC majeur) et la sévérité de la maladie [23].

Les mécanismes pathophysiologiques reliant ces deux groupes de maladies sont incertains et plusieurs hypothèses sont proposées dans la littérature [18, 23]. D'abord, certains articles proposent que la déposition de la protéine bêta-amyloïde, via un dérèglement de l'activité synaptique, engendre une hyperexcitabilité conduisant à l'activité épileptique. D'autres auteurs soutiennent que ce serait l'atteinte hippocampique qui serait causale. D'autres études suggèrent plutôt que ce serait la protéine tau qui serait épileptogène, puisque des tests chez des souris "tau knock-out" auraient permis d'observer que l'absence de tauopathie bloquerait l'effet excitateur de la bêta-amyloïde. La gliose et la perte neuronale pourrait aussi avoir un rôle à jouer dans le processus épileptogène, possiblement via une perte sélective de neurones inhibiteurs. Il est suspecté que des modifications chimiques puissent être liées, comme l'altération de l'acétylcholine, de la dopamine, de GABA et des fonctions des canaux sodiques et calciques. En présence d'angiopathie congophile, associée à la maladie d'Alzheimer, la sidérose corticale pourrait avoir un impact irritatif et épileptogène. De même, le statut ApoE pourrait aussi avoir un lien dans l'excitabilité membranaire.

La relation est aussi bidirectionnelle entre l'épilepsie et la démence [24]. L'épilepsie chez un patient atteint de troubles cognitifs contribue à une détérioration cognitive additionnelle, à réduire sa qualité de vie et alourdir le fardeau de l'aidant [3, 21, 22].

Epilepsie et conditions psychiatriques

L'épilepsie peut coexister avec des problématiques psychiatriques. Les maladies psychiatriques préexistantes sont indépendamment associées avec le développement d'épilepsie de novo chez les aînés [25]. Des études proposent qu'une histoire d'abus de substances, un antécédent de psychose, un diagnostic de maladie affective bipolaire, de schizophrénie ou de dépression sont davantage liés au développement de l'épilepsie.

Médicaments et risque convulsif

Les gens âgés sont particulièrement sensibles aux convulsions liées aux médicaments [14, 26] dû à la présence de polypharmacie, de problèmes d'adhésion, d'intoxication involontaire et des modifications pharmacocinétiques survenant avec le vieillissement physiologique [27]. Il est rare que des médicaments soient la cause principale d'une convulsion. Les médicaments peuvent influencer la balance des influx excitateurs et inhibiteurs et, par le fait même, diminuer le seuil convulsif [28]. Bien que le risque proconvulsivant est généralement faible, des convulsions provoquées peuvent survenir lors de l'initiation, du retrait ou d'une intoxication aiguë [27] avec certains médicaments (Annexe 2) Les principales causes de convulsions provoquées par des médicaments sont l'abus d'amphétamines, le sevrage des benzodiazépines, l'intoxication au bupropion, l'abus de tramadol et la prise de clozapine.

Plusieurs médicaments peuvent influencer indirectement le seuil de convulsion en causant un déséquilibre électrolytique, de l'hypoglycémie, une dépression respiratoire ou en interagissant avec un antiépileptique [28]. La mémantine aurait plutôt pour effet d'augmenter le seuil convulsif en électroconvulsivothérapie dans les modèles animaux et aurait donc possiblement un effet protecteur [23, 29] contre la convulsion. Une histoire pharmacothérapeutique complète incluant les médicaments récemment cessés, les médicaments en vente libre, les produits de santé naturelle ainsi que les drogues récréatives est importante pour déceler des causes réversibles de convulsions [6].

Sémiologie des crises

Chez les patients âgés, la plupart des crises sont à départ focal, avec parfois une évolution vers des convulsions bilatérales tonico-cloniques. Une étude de 2014 [30] a observé que 95% des crises chez les patients ayant reçu un diagnostic d'épilepsie tardive après l'âge de 65 ans étaient focales, toutes causes confondues. Un peu plus de 45% des crises se généralisaient secondairement. Compte tenu des défis associés à l'obtention d'une histoire précise, le départ focal peut alors ne pas être reconnu [19]. La forme focale avec atteinte de l'état de conscience est la présentation la plus commune, dans 38% des cas. Une épilepsie primaire généralisée à début tardif n'est pas impossible, mais est un phénomène rare dans la clientèle gériatrique.

La présentation clinique de l'épilepsie est souvent atypique chez les gens âgés. Plutôt que d'observer les manifestations motrices et les automatismes plus fréquemment retrouvés chez une population plus jeune, les crises peuvent se manifester par une confusion épisodique, des fluctuations de la vigilance, des troubles d'équilibre ou langagiers intermittents. L'état post-ictal est plus prolongé et peut aussi se présenter de façon atypique, avec de la confusion, des déficits moteurs ou langagiers de façon plus importante que chez les patients âgés épileptiques de longue date. Ces différences dans la présentation de la maladie engendrent des délais diagnostiques et contribuent au fait que l'épilepsie gériatrique est une condition sous-diagnostiquée.

Quelques syndromes épileptiques gériatriques

Quoique rares, quelques syndromes épileptiques sont décrits dans la population âgée. Par exemple, on retrouve dans la littérature le "late-onset absence status epilepticus" [31], qui peut survenir de novo, dans un contexte de retrait de benzodiazépines, d'intoxication alcoolique ou d'initiation à un agent antipsychotique, ou encore comme récurrence tardive d'une épilepsie généralisée génétique (anciennement nommée idiopathique). Cet état se manifeste par un état confusionnel prolongé et fluctuant avec ou sans composante motrice anormale. L'électroencéphalogramme ictal est essentiel au diagnostic. Il n'y a pas d'indication de traitement à long terme si un facteur provoquant peut être évité. L'épilepsie myoclonique sénile [32] est quant à elle une condition associée à la maladie d'Alzheimer dans le syndrome de Down. Elle se manifeste par des myoclonies en augmentation progressive et des chutes.

Évaluation diagnostique

L'évaluation diagnostique d'un trouble convulsif chez le sujet âgé est plutôt similaire à celle du sujet jeune [14, 23]. Elle inclut d'abord une histoire clinique aussi précise et détaillée que possible avec le patient et validée avec un tiers si disponible. C'est un des éléments qui pose un défi, en gériatrie, en raison de la prévalence importante de troubles cognitifs qui limitent le récit de l'épisode. Nous exécuterons un examen physique complet, incluant l'examen neurologique, à la recherche de signes focaux et procéderons à un bilan métabolique en fonction des étiologies à éliminer et du diagnostic différentiel. Devant une histoire clinique atypique, un bilan cardiaque incluant minimalement un électrocardiogramme (ECG) devrait être fait pour distinguer une syncope ayant pu s'apparenter à une crise convulsive. Un ECG négatif malgré la présence d'une étiologie cardiaque syncopale est fort possible, de sorte qu'une investigation plus approfondie par monitoring cardiaque prolongé (enregistrement Holter de 24-48h) doit être envisagée selon votre suspicion clinique. De même, il est recommandé de procéder à une imagerie cérébrale pour tous. Une tomodensitométrie cérébrale (TDM) est généralement suffisante. Il est approprié d'effectuer une imagerie par résonance magnétique cérébrale si la TDM n'est pas révélatrice et que la suspicion clinique de trouver une anomalie locale est élevée, que ce soit en raison d'une anomalie focale à l'examen physique ou à l'électroencéphalogramme [19].

Il est recommandé d'étayer autant que possible le diagnostic en procédant à un électroencéphalogramme (EEG) [23]. Toutefois, l'utilité de l'EEG interictal en gériatrie est moindre, en raison d'une plus faible sensibilité et spécificité. Des anomalies non-spécifiques peuvent être retrouvées tant chez les épileptiques que les gens sans convulsion. Nous pouvons notamment retrouver un ralentissement focal intermittent chez 12-38% des patients sans convulsion. De plus, un EEG normal n'élimine pas le diagnostic. Jusqu'au tiers des patients épileptiques ont des EEG non révélateurs. Évidemment, la probabilité de confirmer l'épilepsie augmente avec le nombre d'EEG effectué. Un monitoring électroencéphalographique peut être envisagé selon la situation s'il est disponible. Cela dit, la réalité de certains patients vulnérables peut limiter les possibilités d'investigation. Le manque de collaboration en raison de troubles psychocomportementaux ou d'un delirium ou encore les contraintes liées aux déplacements, par exemple pour des patients hébergés en établissement de soins de longue durée, sont également à considérer dans la prise de décision liée à l'investigation.

Il est suggéré de procéder à un test de dépistage cognitif (tel que MMSE, MoCA) dans l'évaluation initiale d'un patient recevant un nouveau diagnostic d'épilepsie, afin d'avoir une idée préliminaire de l'état cognitif avant l'amorce des traitements.

Diagnostic différentiel

Plusieurs diagnostics alternatifs doivent être considérés dans le processus d'évaluation et peuvent s'avérer confondants, selon le mode de présentation [14]. Les principaux diagnostics différentiels sont la syncope et l'accident ischémique transitoire, qui peuvent partager plusieurs points communs avec la convulsion. En premier lieu, la syncope, dont le mécanisme implique une perte de conscience liée à une hypoperfusion cérébrale, peut elle aussi s'accompagner d'une incontinence urinaire et/ou fécale, d'une morsure de la langue et de brefs mouvements convulsifs. La récupération peut également être lente et imiter un état post-ictal si une hypotension artérielle persiste. La description de symptômes tels que bouffées de chaleur, nausées, étourdissements et voile noir visuel précédant la perte de conscience peut aider à orienter vers un diagnostic de syncope, mais ces données ne seront pas toujours disponibles chez notre clientèle, ce qui peut compliquer le processus diagnostique.

L'accident ischémique transitoire (AIT) peut, quant à lui, causer une convulsion ou l'imiter. En règle générale, des symptômes neurologiques "négatifs" (tels que des déficits) orientent davantage vers un AIT, alors que des symptômes neurologiques "positifs" (tels que des mouvements involontaires) orientent vers un événement ictal. La durée des symptômes peut permettre d'orienter le diagnostic. Des symptômes durant moins de cinq minutes pourraient suggérer davantage une convulsion, alors qu'un épisode prolongé orienterait en faveur d'un événement ischémique. Une entité appelée "*limb-shaking TIA*" est une forme atypique d'AIT se

manifestant par des convulsions focales de l'hémicorps. Les manifestations sont secondaires à une hypoperfusion cérébrale en présence d'une sténose carotidienne de haut grade extra ou intra-crânienne.

Des manifestations neurologiques transitoires peuvent également survenir en présence d'une angiopathie amyloïde cérébrale, maladie vasculaire dans laquelle il y a déposition de bêta amyloïde dans la paroi des petites artères corticales et leptoméningées. Appelées "amyloid spells" en anglais, ces manifestations peuvent inclure des symptômes neurologiques positifs ou négatifs (ces derniers pouvant imiter un AIT). Les symptômes positifs incluent classiquement des paresthésies stéréotypées et récidivantes, des phénomènes visuels (percevoir des zig-zags) ou des myoclonies d'un membre. Leur durée varie de quelques minutes à moins de 30 minutes, généralement [33]. L'imagerie par résonance magnétique démontrera la sidérose superficielle et les micro-saignements corticaux.

Par ailleurs, les autres diagnostics à évoquer sont : l'amnésie globale transitoire, qui est d'une durée habituelle de plusieurs heures, les *drop attacks* secondaires à une insuffisance vertébro-basilaire, le délirium, les troubles du sommeil REM et les crises non-convulsives psychogéniques.

Status épileptique convulsif et non convulsif

L'incidence du status épileptique chez les aînés est plus du double que pour la population générale, soit 39,2 personnes par 100 000. Jusqu'à 30% des premières convulsions chez les aînés se présenteront par un status épileptique [34]. L'AVC en est l'étiologie sous-jacente la plus fréquente, dans le tiers des cas. Une étude thaïlandaise de 2016 a décelé une mortalité élevée associée, autour de 14,5% [35]. D'autres données estiment la mortalité à 35%, allant jusqu'à 50% après l'âge de 80 ans [34]. Les facteurs prédictifs de mortalité incluent un status épileptique lors de la présentation initiale, la sévérité et la durée du status, la présence d'une lésion structurale du SNC sous-jacente et un nombre élevé de comorbidités [34, 36].

La majorité des status épileptiques chez les aînés se présente de manière non convulsive, par une atteinte de l'état de conscience seul, dans 83% des cas [36]. Le status épileptique non convulsif est un défi diagnostique chez le patient âgé. La non-spécificité des symptômes de présentation amène des délais diagnostiques considérables, jusqu'à cinq jours dans une série de cas [37]. Il survient plus fréquemment dans un contexte de maladie aiguë ou critique. C'est l'EEG qui permettra de porter le diagnostic.

La définition du status épileptique demeure la même en gériatrie, soit plus de 5 minutes d'activité ictale continue ou plus d'une crise convulsive sans récupération entre les crises [38]. La prise en charge immédiate inclut un support hémodynamique, le traitement initial avec une benzodiazépine intraveineuse (tel que Ativan 0.1 mg/kg) et un anticonvulsivant non-benzodiazépine qui contrôlera à plus long terme les crises. Si la voie intraveineuse n'est pas disponible, le midazolam intramusculaire (10 mg x 1 dose) ou le diazépam intrarectal (0.2-0.5 mg/kg, maximum 20 mg) sont des alternatives acceptables [39].

PRINCIPES DE TRAITEMENT

L'indication de traitement sera déterminée par l'étiologie de la convulsion ou par la possibilité de porter un diagnostic d'épilepsie [11, 40].

Si une convulsion provoquée survient, causée par un facteur réversible comme une perturbation métabolique, l'introduction ou le sevrage d'un médicament ou d'une substance, il faut traiter la cause sous-jacente. Il n'y a pas d'indication de traitement avec un agent antiépileptique.

Si une convulsion provoquée par un événement intracrânien aigu survient, comme un AVC ou un traumatisme crânien, le traitement anticonvulsivant peut être approprié pour une durée limitée et sa pertinence sera à réévaluer dans le temps, selon la survenue d'autres convulsions ultérieures. Il n'existe pas de données précises sur la durée idéale de traitement le cas échéant, **mais une durée approximative de 1 à 3 mois apparaît raisonnable**. Si une récurrence de convulsion survient à distance de l'AVC (semaines ou mois), il y aurait alors une indication de traitement à long terme.

Dans le cas où un diagnostic d'épilepsie est porté, l'indication d'initier un traitement antiépileptique est claire. Dans le cas d'une première convulsion non-provoquée, on doit tenter de déterminer le risque de récurrence afin de décider s'il est raisonnable d'attendre une seconde convulsion avant d'initier un médicament anticonvulsivant. Il y a peu de données disponibles sur le sujet. Le taux de récurrence est suspecté être plutôt élevé chez les patients gériatriques. Selon les épileptologues, il pourrait être raisonnable selon le cas de considérer un traitement d'emblée chez un patient âgé après une première crise, en particulier si le patient présente une convulsion

tonico-clonique franche. Un électroencéphalogramme positif après une première crise non-provoquée renforce d'autant plus cette décision [41].

De façon générale, les patients âgés répondent facilement à un traitement antiépileptique [23, 26, 42]. C'est davantage le choix de la pharmacothérapie et la tolérance qui seront les réels défis. La décision doit être individualisée [40, 43], en fonction du métabolisme et de la voie d'élimination du médicament, des comorbidités médicales du patient (insuffisance hépatique ou rénale, douleurs chroniques, condition psychiatrique, ...), des interactions pharmacologiques potentielles, de la formulation disponible (croquable ou liquide, pour un patient dysphagique), de la fréquence d'administration, du profil d'effets secondaires et du coût lié à sa consommation. Il pourrait être intéressant de choisir un médicament DIE ou BID chez un patient présentant des difficultés mnésiques ou encore de favoriser de plus petites doses mais plus fréquentes si l'enjeu principal est la présence d'effets secondaires.

Une titration graduelle selon le principe gériatrique "START LOW, GO SLOW" améliore les chances d'une meilleure tolérance au médicament pour le patient. La dose-cible gériatrique est généralement de 50-75% celle de l'adulte plus jeune [6]. De même, il est préférable de favoriser une monothérapie à une polythérapie, ce qui réduit la probabilité d'effets indésirables liés aux interactions et de majoration d'une polypharmacie fréquemment problématique chez nos aînés.

Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement sont également à considérer lors de la prescription d'agents antiépileptiques [44]. Elles expliquent pourquoi certaines molécules sont mieux tolérées que d'autres chez cette clientèle vulnérable. Ces changements sont expliqués en détails dans le guide de gestion médicamenteuse en UCDG [1].

Il importe tout de même d'illustrer les conséquences de ces modifications et la grande variabilité inter-individuelle au troisième âge. Ainsi, une étude observationnelle de Birnbaum et collègues parue dans *Neurology* en 2003 [19, 45], a documenté la concentration sérique de la phénytoïne mesurée de façon sériée sur quatre semaines chez 56 résidents de 32 centres de soins de longue durée. Alors que certains patients ont présenté très peu de fluctuations du taux sérique, cette étude a permis de mettre en lumière chez plusieurs une variabilité de deux à trois fois des taux entre les différentes mesures, et ce, sans changement de la dose, de la formulation et des autres médicaments pendant la période d'observation.

CHOIX DE TRAITEMENT

Alors que l'efficacité semble plutôt similaire entre les différents agents disponibles, **le principal enjeu sera la tolérabilité** [26]. En effet, les antiépileptiques occupent le cinquième rang parmi toutes les catégories de médicaments pour leur potentiel de provoquer des effets indésirables [46]. Selon les consensus d'experts sur le sujet, on recommande le choix entre trois traitements de première ligne pour la population gériatrique : le lévétiracetam (Keppra®), la lamotrigine (Lamictal®) et le gabapentin (Neurontin®) [7, 11, 40, 47, 48] (tableau 1). Ensemble, ces trois choix traitent la vaste majorité des épilepsies des gens âgés. Ces molécules ont un potentiel d'interactions moindre, sont associées à une pharmacocinétique plus prévisible et à une meilleure tolérabilité [26]. Ils contribuent moins à engendrer des troubles cognitifs, à la perte de densité osseuse et aux troubles du mouvement que la majorité des antiépileptiques de 1^{ère} génération. Ces trois médicaments ayant des propriétés différentes, la présence de certaines conditions cliniques chez un patient donné pourrait favoriser l'emploi d'un anticonvulsivant par rapport aux deux autres (tableau 1).

Tableau 1 : Antiépileptiques de première ligne [6, 49-52]

Médicaments**	Dose gériatrique	Effets secondaires spécifiques (non-exhaustif)*	Métabolisme et interactions	Commentaires (Bénéfices et/ou précautions particulières)	Statut RAMQ/ coûts annuels***
Gabapentin [53-55] (Neurontin®) Capsules de 100, 300 et 400 mg Comprimés de 600 et 800 mg <i>Comprimés sécables et écrasables</i> <i>Capsules peuvent être ouvertes</i>	Départ : 300 mg HS Cible : 400-600 mg TID (1500 mg/jour) <i>Titration en 2-4 semaines</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Confusion • Gain de poids • Nystagmus • Œdème périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> • Excrétion rénale • Ø interaction significative 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité similaire à la CBZ pour les crises focales • Ajustement en IRC • Utilisation dans plusieurs comorbidités (douleur neuropathique, syndrome des jambes sans repos, anxiété) 	Couvert 197 \$
Lamotrigine [53-58] (Lamictal®) Comprimés de 25, 100 et 150 mg <i>Comprimés sécables et écrasables</i>	Départ : 25 mg DIE Cible : 50-75 mg BID <i>Titration lente de 25 mg aux 2-4 semaines</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • Céphalée • Diplopie • Insomnie • Rash • Stevens-Johnson (≤ 1%) • Tremblements 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucuronidation (UGT 1A3, 1A4 et 2B7) • Une dose plus élevée pourrait être nécessaire en présence d'inducteur (ex : carbamazépine, phénytoïne) ou plus basse en présence d'inhibiteur (ex : acide valproïque) 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace pour les crises focales et généralisés • Nécessite une titration lente pour ↓ le risque de réaction d'hypersensibilité (Stevens-Johnson) • Ajustement en insuffisance hépatique et en IRC • Propriété stabilisatrice de l'humeur • Pourrait avoir moins d'impact sur la fonction cognitive que les autres antiépileptiques 	Couvert 198 \$
Levetiracetam (Keppra®) Comprimés de 250, 500, 750 et 1000 mg <i>Comprimés sécables et écrasables</i>	Départ : 250 mg DIE – BID Cible : 500-1000 mg BID <i>Titration en 2-4 semaines</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopie • Troubles dépressifs • Troubles du comportement (agressivité, irritabilité, agitation, anxiété, automutilation) 	<ul style="list-style-type: none"> • Excrétion rénale et hépatique via hydrolyse • Ø interaction significative 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace pour les crises focales et généralisées • Une dose entre 1000-2000 mg/jour serait aussi efficace que ≥ 3000 mg/jour • Pharmacocinétique linéaire • Nécessite un ajustement en IRC • Éviter chez les patients avec troubles dépressifs et/ou de comportement • Pourrait avoir moins d'impact sur la fonction cognitive que les autres antiépileptiques 	Couvert 526 \$
<p>* Effets secondaires communs : Troubles du mouvement (ataxie, tremblements), ↑ risque de chute, ↑ déclin cognitifs, ↑ risque de dépression et d'idées suicidaires, confusion, sédation, nausée.</p> <p>** Doses cibles des antiépileptiques sont généralement de 50-75% des doses utilisées chez un jeune adulte.</p> <p>*** Approximatif, basé sur les prix de la liste des médicaments RAMQ (12/2020) en utilisant les doses cibles gériatriques</p>					

Si on inclut également la carbamazépine, ce sont ces anticonvulsivants pour lesquels nous avons le plus de données en gériatrie. Bien que ces médicaments aient une efficacité équivalente, la carbamazépine est moins bien tolérée que la lamotrigine [53-55] et le gabapentin [47, 48, 54]. La carbamazépine à libération contrôlée est considérablement mieux tolérée que la carbamazépine à courte

action. Pour sa part, le pregabalin (Lyrica©) semble être un choix équivalent au gabapentin, bien que moins de données soient disponibles.

Plusieurs autres anticonvulsivants sont disponibles sur le marché. Certaines molécules sont à éviter autant que possible : les antiépileptiques avec un potentiel d'interactions élevé (phénytoïne, acide valproïque, carbamazépine), ceux avec un profil d'effets secondaires désavantageux en gériatrie (primidone, phénobarbital, phénytoïne) ou avec une pharmacocinétique grandement altérée (phénytoïne).

Puisque la phénytoïne était jusqu'à récemment un des seuls anticonvulsivants disponibles en formulation intraveineuse, il n'est pas rare qu'un patient en reçoive pour contrôler les convulsions en salle d'urgence. Après la phase aiguë, il sera impératif de réévaluer le patient pour déterminer si le médicament devrait être poursuivi à long terme ou si un autre traitement plus adéquat devrait être préconisé. Lorsqu'un changement d'antiépileptique est nécessaire, il est préférable de titrer le second antiépileptique jusqu'à la dose cible sur une semaine avant de sevrer graduellement le premier.

De nouveaux agents sont disponibles sur le marché depuis les dernières années (tableau 2), dont le brivaracetam (Brivlera©), molécule similaire au levetiracetam disponible depuis 2016, et le lacosamide, présent depuis 2008. Bien qu'il y ait peu de données spécifiques à la gériatrie pour ces deux agents, ils pourraient éventuellement s'agir d'options intéressantes. Les attraits du brivaracetam sont sa formulation intraveineuse, l'absence d'ajustement en insuffisance rénale chronique et les répercussions moindres sur le comportement comparativement au levetiracetam. Le lacosamide (Vimpat©) quant à lui, est une avenue intéressante en cas d'échec à au moins deux anticonvulsivants dans un contexte de convulsions focales (indication actuelle), ayant lui aussi une formulation intraveineuse disponible. Il semble qu'il soit relativement bien toléré par la clientèle âgée.

Tableau 2: Antiépileptiques alternatifs [6, 49-52]

Médicaments**	Dose de départ et dose cible gériatrique	Effets secondaires spécifiques (non-exhaustifs)*	Métabolisme et interactions	Commentaires (Bénéfices et/ou précautions particulières)	Statut RAMQ/coûts annuels***
Acide valproïque [59, 60] Depakene© Sirop 250 mg/5mL Capsule 250 mg Capsule E.C. 500 mg Epival© Comprimé E.C. 125 mg, 250 mg, 500 mg <i>Ø sécable ou écrasable car irritant pour la bouche et le tube gastrique</i>	Départ : 2.5-5 mg/kg/jour (DIE ou BID) Cible : 10-15 mg/kg/jour (BID ou TID) <i>Titration de 2.5 mg/kg/semaine</i> <i>Utiliser le poids idéal</i> <i>Il est préférable de fractionner les doses de plus de 250 mg</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Acouphène • Alopécie • Cytopénie • Hépatotoxique • Troubles digestifs • Déficits cognitifs • Nystagmus 	<ul style="list-style-type: none"> • Liaison 60% aux protéines plasmatiques • Substrats (tous mineurs) : 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2E1 • Inducteur faible : 2A6 • Inhibiteur faible : 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace pour les crises généralisées et potentiellement moins efficaces pour les crises focales • Propriété stabilisatrice de l'humeur et indiqué pour la prophylaxie des migraines • Potentiel élevé d'interaction médicamenteuse • Précautions nécessaires lors du passage entre les différentes formulations (voir monographie) 	Couvert Comprimé E.C. : 180 \$ Capsule E.C. : 459 \$ Sirop : 276 \$

Médicaments**	Dose de départ et dose cible gériatrique	Effets secondaires spécifiques (non-exhaustifs)*	Métabolisme et interactions	Commentaires (Bénéfices et/ou précautions particulières)	Statut RAMQ/ coûts annuels***
<p>Carbamazepine CR (Tegretol CR®) [53-55]</p> <p>Comprimé CR de 200 mg et 400 mg</p> <p>∅ sécable ou écrasable</p>	<p>Départ : 50 mg BID*</p> <p>Cible : 200-400 mg BID (Comprimé CR)</p> <p>(↑ de 50 mg BID au semaine)</p> <p>*Utiliser des comprimés régulier croquables de 100 mg pour la titration</p>	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du risque cardiovasculaire Bradycardie Cytopénies Diplopie Hépatotoxique Hyponatrémie (SIADH) Nystagmus Rash 	<ul style="list-style-type: none"> Substrat: 3A4 (Majeur) ; 2C8 (Mineur) Inducteur puissant : 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4, P-gP. 	<ul style="list-style-type: none"> Forme à libération contrôlée (CR) est mieux toléré que la forme courte action → ∅ un bon choix pour les patients nécessitant une médication écrasée. Préférable d'opter pour un autre choix de traitement Utilisation dans plusieurs comorbidités (douleur neuropathique, syndrome des jambes sans repos, stabilisateur de l'humeur) Potentiel d'interaction élevé Titration lente sur plusieurs semaines (I.E. auto-induction hépatique) Suivi périodique de la FSC, bilan hépatique et électrolytes ↑ du risque de Stevens-Johnson si HLA-B 1502 	<p>Couvert</p> <p>131 \$</p>

Tableau 2: Antiépileptiques alternatifs (suite)

Médicaments**	Dose de départ et dose cible gériatrique	Effets secondaires spécifiques*	Métabolisme et interactions	Commentaires (Bénéfices et/ou précautions particulières)	Statut RAMQ/ coûts annuels***
<p>Phénytoïne (Dilantin®)</p> <p>Capsules de 30 mg et 100 mg</p> <p>Suspension orale 125 mg/5 mL</p> <p>Ne pas ouvrir les capsules</p>	<p>Départ: 1.5 mg/kg/jour (divisé en BID-TID)</p> <p>Cible: 3-5 mg/kg/jour (divisé en BID-TID)</p> <p>Titration de 1 mg/kg/semaine, maximum 30-50 mg/augmentation</p> <p>Utiliser le poids idéal</p>	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte cérébelleuse Augmentation du risque cardiovasculaire Cytopénie Hépatotoxicité Hyperplasie gingivale Neuropathie périphérique Nystagmus 	<ul style="list-style-type: none"> Liaison 90-95% aux protéines plasmatiques Substrats : CYP 2C9, 2C19, 3A4 (mineur) Inducteur puissant : CYP 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Formulation I.V. disponible et titration rapide possible mais devrait être modifié pour un autre agent une fois le patient stabilisé Précaution chez les patients avec hypoalbuminémie Pharmacocinétique non linéaire et concentration sérique difficile à prédire Interaction avec l'alimentation entérale Potentiel élevé d'interaction médicamenteuse Absorption hautement dépendante de l'acidité gastrique 	<p>Couvert</p> <p>Capsule : 71 \$</p> <p>Suspension orale : 146 \$</p>

Médicaments**	Dose de départ et dose cible gériatrique	Effets secondaires spécifiques*	Métabolisme et interactions	Commentaires (Bénéfices et/ou précautions particulières)	Statut RAMQ/ coûts annuels***
Pregabaline (Lyrica®) Capsule de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg et 300 mg <i>Capsules peuvent être ouvertes</i>	Départ : 25 mg DIE-BID Cible : 75-150 mg BID <i>Titration en 2-4 semaines</i>	<ul style="list-style-type: none"> Gain de poids Œdème périphérique Spasmes Vertiges 	<ul style="list-style-type: none"> Excrétion rénale ∅ interaction significatif 	<ul style="list-style-type: none"> Moins de données disponibles qu'avec le gabapentin Ajustement en IRC Utilisation dans plusieurs comorbidités (douleur neuropathique, syndrome des jambes sans repos, anxiété) 	Couvert 299 \$
Lacosamide (Vimpat®) [61] Comprimé de 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg <i>sécable ou écrasable mais très mauvais goût</i>	Départ: 25-50 mg PO BID Cible: 100-150 mg PO BID <i>Titration en 2-4 semaines</i>	<ul style="list-style-type: none"> Céphalée Diplopie Étourdissement Nystagmus Troubles de conduction cardiaque (bloc AV 1^{er} degré, prolongation du PR) 	<ul style="list-style-type: none"> Substrats mineurs : CYP2C9, 2C19, 3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Approuvé pour les convulsions focales si échec à + ou = 2 antiépileptiques Formulation I.V. disponible Nécessite un ajustement en IRC Donnée limitée mais pharmacocinétique favorable. Faible potentiel d'interaction médicamenteuse 	Médicaments d'exception (SN156) 858 \$
Brivaracetam (Brivlera®) [62-66] Comprimé de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg et 100 mg	Départ : 10-25 mg BID Cible : 25-50 mg BID <i>Titration en 2-4 semaines</i>	<ul style="list-style-type: none"> Bronchospasme Étourdissement Neutropénie Trouble de comportement 	<ul style="list-style-type: none"> Excrétion rénale Hydrolyse via CYP 2C19 	<ul style="list-style-type: none"> Peu d'expérience clinique en gériatrie (29 patients de 65-80 ans) Potentiellement moins d'impact sur les troubles du comportement que le lévitéracetam Peu d'interaction médicamenteuse Ajustement en insuffisance hépatique légère à sévère 	Médicament d'exception - formulaire 3153 \$

* Effets secondaires communs : Troubles du mouvement (ataxie, tremblements), ↑ risque de chute, ↑ déclin cognitifs, ↑ risque de dépression et d'idées suicidaires, confusion, sédation, nausée.
 ** Doses cibles des antiépileptiques sont généralement de 50-75% des doses utilisées chez un jeune adulte.
 *** Approximatif, basé sur les prix de la liste des médicaments RAMQ (12/2020) en utilisant les doses cibles gériatriques

Objectifs, efficacité et suivi

Les objectifs de traitement sont d'éliminer complètement les convulsions (*freedom of seizure*), d'éviter les effets indésirables et de maintenir une bonne qualité de vie.

L'élimination des convulsions devrait s'observer en 3-6 mois après avoir débuté un antiépileptique. Chez certains patients non contrôlés après 6 mois de traitement à doses cibles, il est raisonnable d'essayer un autre agent en monothérapie. Chez un patient ne répondant pas à 2 ou 3 essais thérapeutiques d'antiépileptiques différents, il est important de se questionner sur le diagnostic. L'absence de réponse pourrait notamment suggérer un trouble convulsif non épileptogène. Une référence en neurologie ou même en clinique d'épilepsie, selon les ressources disponibles dans votre milieu, serait alors justifiée afin de clarifier le diagnostic, approfondir l'évaluation et la prise en charge thérapeutique.

Étant donné que certains éléments propres à la clientèle gériatrique peuvent compliquer la collecte d'informations, il peut être suggéré au patient ou au proche de noter sur un calendrier les épisodes convulsifs afin de faciliter l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Le recours régulier au dosage sérique des antiépileptiques n'a pas démontré d'amélioration sur l'efficacité des traitements. Il n'existe que de très faibles corrélations entre le dosage sérique et l'efficacité des anticonvulsivants. De plus, la majorité des patients gériatriques peuvent avoir une **bonne réponse avec un dosage sous les valeurs cibles usuelles**, alors qu'ils auront davantage d'effets indésirables si les doses sont ajustées pour obtenir le niveau sérique usuel. Le dosage sérique des antiépileptiques devrait être réservé pour évaluer des contextes particuliers tels qu'en présence d'interactions médicamenteuses, lors d'une substitution de forme pharmacologique, s'il y a une persistance des convulsions malgré une dose-cible d'antiépileptique ou chez les patients avec une suspicion de toxicité et qui sont difficiles à questionner.

La majorité des effets secondaires des antiépileptiques dépendent de la dose. Un suivi systématique avec un outil standardisé peut grandement améliorer la qualité de vie des patients sans nuire à l'efficacité du traitement (voir annexe 3). Considérant que les antiépileptiques ont été associés à une augmentation du risque de dépression, le suivi annuel devrait inclure la passation d'une échelle de dépression gériatrique ou de Beck [6, 67].

Protection osseuse

Le risque de fracture est deux à six fois plus élevé chez les épileptiques que dans la population générale [19, 23, 26, 68]. Le tiers de ces fractures serait dû aux crises elles-mêmes, alors que les autres découleraient davantage des effets secondaires des traitements. Selon l'agent utilisé, une instabilité à la marche, une ataxie, des étourdissements ou encore une altération de la vigilance pourraient prédisposer aux chutes et ainsi provoquer des fractures.

En effet, tous les antiépileptiques ont été associés à une diminution de la densité osseuse pouvant débuter à partir de six mois de traitement. Le risque de développer de l'ostéopénie ou de l'ostéoporose serait similaire aux corticostéroïdes. L'usage d'antiépileptiques qui sont des inducteurs enzymatiques, par exemple le phenobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et l'oxcarbazépine augmentent d'autant plus ce risque. Ces agents entraînent une régulation à la hausse du métabolisme de la vitamine D, provoquant une hyperparathyroïdie secondaire et conséquemment une augmentation de la résorption osseuse. L'acide valproïque induit l'ostéoporose via une activation des ostéoblastes.

Le lamotrigine et le levetiracetam semblent avoir un effet plus limité sur l'os que les autres antiépileptiques. Une étude a observé que le lamotrigine n'avait eu aucun effet sur la densité minérale osseuse (DMO), les hormones calciotropiques ou les marqueurs du remodelage osseux [69-71]. Des paramètres semblables ont été observés avec le levetiracetam [70, 71].

Bien que le gabapentin soit associé à une augmentation du risque de fractures, son impact sur la densité osseuse demeure controversé. L'augmentation du risque de fractures pourrait être attribuée aux troubles de la mobilité [70, 71].

Afin de réduire les risques d'ostéoporose et de fractures, un traitement prophylactique de calcium visant un total de 1200 mg par jour (incluant les apports alimentaires) de même que de vitamine D de 800 à 2000 UI par jour est recommandé pour tous. Les patients avec un antiépileptique inducteur pourraient nécessiter un apport supérieur en vitamine D. Un suivi annuel du 25(OH)D, du calcium et du phosphore est recommandé [62, 70, 71].

Pour les patients à risque fracturaire élevé (qui peut être évalué en utilisant les outils CAROC ou FRAX), un ajout de biphosphonate serait également souhaitable. Une ostéodensitométrie est par ailleurs recommandée pour tous les patients avec exposition prolongée aux antiépileptiques [26]. Vous pouvez vous référer à la fiche portant sur l'ostéoporose (annexe 11) par le RUSHGQ.

Peut-on penser arrêter un traitement antiépileptique?

Selon une revue Cochrane parue en 2015, il n'y a pas suffisamment de données probantes pour déterminer le meilleur moment pour retirer un traitement antiépileptique chez des adultes épileptiques qui ne présentent plus de convulsion.

Dans ce cas, la prise de décision doit être individualisée et partagée avec le patient et/ou sa famille [26, 72]. Il importe alors de revoir l'histoire de la ou des convulsion(s): le patient a-t-il présenté une seule crise? Était-elle provoquée? Quelle en était la cause suspectée? Est-ce que la crise semblait focale ou généralisée? A-t-il déjà présenté un status épileptique électrique ou clinique? En plus du nombre de crises, celles-ci étaient-elles espacées dans le temps? Ces questions nous permettront d'estimer le risque de récurrence. Le délai depuis la dernière crise est également un facteur à prendre en compte. Comme le risque de refaire une crise est rarement nul, il est primordial de peser les pour et les contres de poursuivre ou de cesser le traitement avec le patient, en considérant les conséquences potentielles d'une nouvelle crise à l'arrêt des médicaments (tel que son incidence sur la conduite automobile ou encore si le patient vit seul).

Quelques études ont déterminé un certain nombre de facteurs qui semblent associés à un plus haut taux d'échec au sevrage : un examen neurologique anormal, un QI inférieur à 70, une durée prolongée de la maladie, un nombre de crises plus élevé, le fait de faire différents types de crises, des anomalies épileptiques focales à l'EEG et une détérioration de l'EEG à l'arrêt des antiépileptiques.

EN CONCLUSION

Il est primordial que les cliniciens œuvrant en gériatrie aient un seuil de suspicion clinique élevé lors d'un événement pouvant possiblement correspondre à un épisode convulsif. En effet, nous avons vu que 25% des convulsions de novo surviennent dans cette clientèle. On peut croire que l'incidence augmentera au cours des prochaines années avec le vieillissement populationnel attendu. Une convulsion n'est pas synonyme d'épilepsie, une convulsion pouvant être provoquée ou non. Un diagnostic d'épilepsie pourra être porté si le patient présente deux convulsions non-provoquées à plus de 24h d'intervalle ou s'il n'en présente qu'une seule, associée à un risque de récurrence important (plus de 60% dans les critères officiels).

Les causes associées à l'épilepsie sont des maladies fréquemment rencontrées chez les gens âgés, alors il faut être à l'affût devant des symptômes neurologiques intermittents qui demeurent inexpliqués. Il faut réévaluer la médication de ces patients, puisque plusieurs médicaments ayant un potentiel proconvulsivant sont régulièrement employés, tels les antipsychotiques, les antidépresseurs et certains antibiotiques.

L'évaluation diagnostique se fait de la même façon que chez les adultes plus jeunes, en tenant compte des limites parfois imposées par l'état médical ou la situation psychosociale. Une fois l'indication de traitement établie, le choix de l'anticonvulsivant doit être individualisé, suivant les principes gériatriques énumérés. La première ligne de traitement se compose de Levetiracetam, Lamotrigine et Gabapentin. Idéalement, on souhaite un traitement antiépileptique en monothérapie, aux doses les plus faibles possibles, qui permettra un contrôle complet des crises et ce, sans effets indésirables.

L'annexe 4 présente un résumé des éléments d'évaluation et de traitement pour une consultation rapide.

CAS CLINIQUE I

Homme de 85 ans ayant pour antécédents de l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, un diabète de type 2 et un trouble neurocognitif majeur mixte (Alzheimer et vasculaire) d'intensité modérée. Sa médication se compose de : amlodipine 5 mg HS, atorvastatin 20 mg DIE, metformin 500 mg BID, AAS 80 mg DIE et donepezil 10 mg DIE. Il revoit son gériatre en suivi externe accompagné de son épouse, qui rapporte des épisodes de perte de contact brefs avec fixité du regard, d'une durée de 20 à 60 secondes. Le patient n'a aucun souvenir de ces événements, ni d'ailleurs des minutes qui les précèdent. Il ne semble pas présenter de malaise cardio-respiratoire, aucun automatisme ou autre mouvement involontaire au cours de l'épisode. Il ne perd pas ses urines ni ses selles et il n'y a pas de morsure de langue. Il n'y a pas de perte de tonus pendant la perte de contact. Lorsqu'il revient à lui-même, il semble fatigué pour quelques heures. Ces pertes de contact sont survenues à trois reprises depuis les quatre derniers mois. L'épouse a vérifié la glycémie lors de ces épisodes, qui est normale.

À l'examen physique, la tension artérielle est à 140/80 avec une fréquence cardiaque de 82 bpm. Il n'y a pas d'orthostatisme. L'examen cardio-pulmonaire est dans les limites de la normale, de même que l'examen neurologique, qui ne présente pas de signe focalisateur. Il n'y a pas de souffle carotidien.

Quelle investigation proposerez-vous ?

Après avoir complété adéquatement l'histoire clinique et procédé à un examen physique complet, un bilan sanguin incluant une formule sanguine complète, les électrolytes (incluant un bilan phosphocalcique), l'albumine, la fonction rénale, les fonctions hépatiques et une glycémie est demandé. Ce bilan est dans les limites de la normale. Un électrocardiogramme (ECG) révèle un rythme sinusal de 76 bpm. Un électroencéphalogramme (EEG) interictal est aussi demandé. Il démontre un ralentissement diffus léger. Il n'y a pas d'activité épileptiforme démontrée. Une tomographie cérébrale démontre une atrophie cérébrale diffuse légère et une leucopathie modérée d'allure vasculaire.

Que pensez-vous de cet EEG ?

La sensibilité de l'EEG interictal (entre les crises) est moindre en gériatrie. Un résultat négatif ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic. Une proportion substantielle de patients âgés sans histoire de convulsion peut également présenter des trousses non-

spécifiques à l'examen, telles qu'un certain degré de ralentissement électrique. Cela est d'autant plus vrai dans un contexte de trouble neurocognitif majeur d'intensité modérée. Dans cette situation-ci, l'EEG ne nous permet pas de confirmer notre suspicion diagnostique.

Selon l'histoire, vous croyez néanmoins à une forte probabilité de convulsions. Pouvez-vous porter un diagnostic d'épilepsie ? Le diagnostic de convulsions et d'épilepsie est d'abord et avant tout un diagnostic clinique. Nous pouvons parfois le confirmer par électroencéphalographie, mais ce n'est pas toujours possible. Le bilan paraclinique ne démontre pas de cause aiguë ayant pu provoquer des crises. Nous parlons donc ici de convulsions non-provoquées probables. Pour porter le diagnostic d'épilepsie, il faut deux convulsions non-provoquées séparées par au moins 24 heures d'intervalle ou encore une convulsion non-provoquée associée à un risque de récurrence de plus de 60%. Dans le cas présenté, le patient a fait trois épisodes convulsifs suspectés.

Quels sont les facteurs de risque proconvulsivants chez ce patient ?

Au niveau de ses problèmes de santé, le trouble neurocognitif majeur mixte (TNC) est un facteur de risque important. Il s'agit de la deuxième cause en importance pour le développement d'épilepsie tardive. La sévérité de la maladie augmente le risque convulsif. Par ailleurs, les facteurs de risque vasculaires du patient, ainsi que la présence d'une maladie cérébrale microvasculaire sont aussi associés au développement d'épilepsie.

Au niveau de la médication, la contribution de donepezil peut être évoquée. Cependant, contrairement à la croyance gériatrique populaire, le risque proconvulsivant du médicament n'est pas clairement établi dans la littérature. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été impliqués dans l'induction de convulsions dans les modèles animaux, puis par la suite dans une petite étude pilote chez l'humain. Cela a par la suite été réfuté dans des essais subséquents. Leur potentiel proconvulsivant demeure par conséquent incertain [29].

Pour quel traitement anticonvulsivant opterez-vous ?

Trois choix sont disponibles en première ligne : le levetiracetam, le lamotrigine et le gabapentin. Dans ce cas-ci, les trois semblent des choix acceptables. Il n'y a pas de contexte douloureux ou psychiatrique pour souhaiter utiliser en particulier le gabapentin ou le lamotrigine, respectivement. Il n'y a pas de trouble comportemental associé au TNC qui limite l'usage de levetiracetam. La fonction rénale ne limite pas les choix dans le cas présent.

Le levetiracetam pourrait donc être initié à une dose de 250 mg DIE pour 3 jours, puis majoré à 250 mg BID, puis augmenté par palier de 250 mg en quelques jours selon la tolérance, jusqu'à l'atteinte d'une dose efficace de 500-750 mg BID. Le développement de somnolence, d'irritabilité ou d'agressivité devra en particulier être surveillé.

Si le lamotrigine était choisi, il pourrait être débuté à 25 mg HS pour deux semaines, puis augmenté à 25 mg BID, puis augmenté par palier de 25 mg aux deux semaines, jusqu'à une dose de 75 mg BID en surveillant la survenue d'effets secondaires. Le désavantage principal du lamotrigine est la lenteur de la titration qui nous limite afin de diminuer les risques de rash d'hypersensibilité, dont le rash de Stevens-Johnson.

Le gabapentin pourrait aussi être choisi, débuté à une dose de 200 mg DIE, augmenté à 200 mg BID, puis par palier de 200-300 mg aux quelques jours, jusqu'à une dose quotidienne totale de 1000 mg par jour (300 mg TID par exemple). Les effets secondaires de somnolence, les troubles à la marche et l'œdème aux membres inférieurs seront à surveiller chez un patient âgé fragile. L'efficacité du médicament choisi devra être réévaluée lors d'une visite de suivi.

CAS CLINIQUE II

Vous êtes demandé en consultation pour réévaluer l'indication de poursuivre la médication anti-convulsivante chez une femme de 78 ans, vivant en CHSLD depuis 5 ans. Elle est connue principalement pour une maladie d'Alzheimer, au stade sévère, avec des symptômes comportementaux sous forme d'agressivité, verbale et parfois physique, auprès des autres résidents. Il y a au dossier une notion de convulsion il y a une dizaine d'années, sans plus d'informations. Elle prend le levetiracetam depuis lors, à doses de 500 mg BID. Elle n'a jamais eu de suivi de cette condition de santé, ni de révision de cette médication.

Quels éléments supplémentaires souhaitez-vous connaître pour prendre une décision par rapport à l'arrêt de l'anti-convulsivant ?

L'histoire de la convulsion devra être refaite en obtenant le plus de précisions possibles, ce qui peut représenter un défi de taille lorsque l'événement est survenu il y a plusieurs années. Avec un membre de la famille (si le patient ne peut raconter lui-même son histoire), il faudra d'abord établir avec quel niveau de certitude le patient avait réellement présenté une convulsion : la nature des symptômes, leur durée, la recherche d'un état post-ictal, les examens qui avaient été réalisés, etc. Dans le cas où un patient a été évalué en centre hospitalier, il faut voir s'il a passé un EEG et si nous pouvons toujours avoir accès au résultat. La convulsion était-elle provoquée? Quelle était la cause suspectée? La patiente avait-elle dû aller aux soins intensifs (suspicion de status epilepticus)?

Le délai depuis la dernière crise est également un facteur à prendre en compte. Comme le risque de refaire une crise est rarement nul, il est primordial de peser les pour et les contre de poursuivre ou de cesser le traitement avec le patient, en considérant les conséquences potentielles d'une nouvelle crise à l'arrêt des médicaments dans le cadre de contexte de vie. Dans ce cas, la prise de décision doit être individualisée et partagée avec le patient et/ou sa famille [26, 72]. Dans ce dossier, la fille de la patiente ne se souvenait que très vaguement de l'épisode. Sa mère avait fait une chute au sol avec perte de conscience. La fille ne se souvenait pas si elle avait présenté des mouvements involontaires ni qu'elle ait passé un EEG.

Pensez-vous qu'il est raisonnable de cesser la médication anti-convulsivante ?

Ici, l'histoire rapportée par la fille n'est pas tellement convaincante d'une convulsion passée. Nous devons tout de même demeurer prudents quant au diagnostic effectué à distance d'un événement, mais, à prime abord, d'autres hypothèses peuvent être envisagées pour ces informations suggestives d'un événement d'allure syncopale. De plus, il s'agit du seul épisode du genre en dix ans.

La possibilité de faire un EEG pré ou post arrêt pour aider à déterminer le risque de récurrence peut être envisagée et doit être discutée avec la famille. Dans la situation présente, contexte d'un TNC avancé accompagné de troubles psycho-comportementaux chez une patiente vivant en CHSLD, il est raisonnable de ne pas procéder à ces examens s'ils semblent comporter davantage d'inconvénients que de bénéfices (risque d'agitation importante lié au transport, risque de ne pas collaborer à l'examen). La suspicion clinique d'épilepsie étant ici très faible, il est d'autant plus acceptable de ne pas suggérer de faire un EEG. Un argument de plus en faveur de l'arrêt du levetiracetam est la présence des troubles comportementaux, qui peuvent être exacerbés par le médicament. S'il y avait une indication ferme de poursuivre un traitement anticonvulsivant, il y aurait lieu de considérer un changement de médication.

Quels sont les indices prédictifs d'un échec possible lors du sevrage ?

Quelques études ont déterminé un certain nombre de facteurs qui semblent associés à un plus haut taux d'échec au sevrage : un examen neurologique anormal, un QI inférieur à 70, une durée prolongée de la maladie, un nombre de crises plus élevé, le fait de faire différents types de crises, des anomalies épileptiques focales à l'EEG et une détérioration de l'EEG à l'arrêt des antiépileptiques. Comme cette patiente n'a pas d'histoire claire de convulsion, qu'il s'agit d'un épisode isolé survenu dix ans auparavant et qu'elle présente possiblement des effets secondaires liés à la prise du levetiracetam, il serait raisonnable de sevrer l'anticonvulsivant en effectuant une surveillance clinique. En effet, l'encadrement infirmier dont elle dispose est rassurant et nous permettrait d'être rapidement informés si un événement convulsif survient à l'arrêt du médicament. Un sevrage par pallier de 250 mg aux quatre à sept jours jusqu'à l'arrêt serait raisonnable, en surveillant la récurrence d'un événement convulsif.

ANNEXE 1 - RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gravel J, Hill J, Clerc D, Vasil N, Hoang LUA, Latour J, Tessier D, Morin S, Flamand-Villeneuve J *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 3^{ième} édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2021.
2. Roussy J, Lahaie A, Masson H, Keezer M, Kergoat MJ: **Gestion de l'épilepsie en UCDG**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2018.
3. Ghosh S, Jehi LE: **New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist**. *Cleve Clin J Med* 2014, **81**:490-498.
4. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: **Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984**. *Epilepsia* 1993, **34**(3):453-468.
5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: **Prevalence of Epilepsy, Rochester, Minnesota, 1940-1980**. *Epilepsia* 1991, **32**(4):429-445.
6. Eng M, Welty T: **Epilepsy in Older Adults, Pharmacotherapy Self Assessment Program**. Cedarville, OH (USA): School of pharmacy, Cedarville University; 2011.
7. Haider HA, Hirsh LJ: **Chapter 16: Management of epilepsy in the elderly**. In: *The Treatment of Epilepsy, 4^{ième} édition*. Edited by Shorvon S, Perucca E, Engel J. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016.
8. Girard C, Payeur FF, Binette Charbonneau A, St-Amour M, Pacaut P, André D: **Le bilan démographique du Québec**. Québec (Québec): Institut de la statistique du Québec; 2013.
9. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW: **Epilepsy in older people**. *Lancet* 2020, **395**(10225):735-748.
10. Lezaic N, Roussy J, Masson H, Jette N, Keezer MR: **Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population**. *Epilepsy Behav* 2020, **102**:106724.
11. International league against epilepsy: **Cutting-edge online diagnostic manual of the epilepsies**; 2017, <https://www.epilepsydiagnosis.org/> [consulté le 2 août 2017].
12. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr., Forsgren L, French JA, Glynn M *et al*: **ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy**. *Epilepsia* 2014, **55**(4):475-482.
13. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Roulet Perez E *et al*: **Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology**. *Epilepsia* 2017, **58**(4):522-530.
14. Choi H, Mendiratta A: **Seizures and epilepsy in older adults: Etiology, clinical presentation, and diagnosis**. Waltham, MA:: UpToDate Inc.; 2017 <http://www.uptodate.com> [Consulté le 2 août 2017].
15. Pugh MJ, Knoefel JE, Mortensen EM, Amuan ME, Berlowitz DR, Van Cott AC: **New-onset epilepsy risk factors in older veterans**. *J Am Geriatr Soc* 2009, **57**(2):237-242.
16. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL: **Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke**. *Neurology* 2001, **57**(2):200-206.
17. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP: **Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction**. *Neurology* 1996, **46**(2):350-355.
18. Liu S, Yu W, Lu Y: **The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly**. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016, **12**:1425-1434.
19. Leppik IE, Birnbaum AK: **Epilepsy in the Elderly**. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010, **1184**:208-224.
20. De Reuck J, De Clerck M, Van Maele G: **Vascular cognitive impairment in patients with late-onset seizures after an ischemic stroke**. *Clinical neurology and neurosurgery* 2006, **108**(7):632-637.
21. Cleary P, Shorvon S, Tallis R: **Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke**. *Lancet* 2004, **363**(9416):1184-1186.
22. McAreavey MJ, Ballinger BR, Fenton GW: **Epileptic seizures in elderly patients with dementia**. *Epilepsia* 1992, **33**(4):657-660.
23. Sivaraaman K, Vajjala VS: **Seizures in setting of dementia**. *Current treatment options in neurology* 2015, **17**(4):342.
24. Volicer L, Smith S, Volicer BJ: **Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type**. *Dementia* 1995, **6**(5):258-263.
25. Martin RC, Faught E, Richman J, Funkhouser E, Kim Y, Clements K, Pisu M: **Psychiatric and neurologic risk factors for incident cases of new-onset epilepsy in older adults: data from U.S. Medicare beneficiaries**. *Epilepsia* 2014, **55**(7):1120-1127.
26. Kirmani BF, Robinson DM, Kikam A, Fonkem E, Cruz D: **Selection of antiepileptic drugs in older people**. *Current treatment options in neurology* 2014, **16**(6):295.
27. Zagaria MA: **Common causes of drug-induced seizures**. *USPharm* 2010, **35**:20-23.
28. Hitchings AW: **Drugs that lower the seizure threshold**. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2016, **298**(1):1151-1154.

29. Torta R, Monaco F: **Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy: pharmacodynamic considerations.** *Epilepsia* 2002, **43 Suppl 2**:8-13.
30. Stefan H, May TW, Pfafflin M, Brandt C, Furatsch N, Schmitz B, Wandschneider B, Kretz R, Runge U, Geithner J *et al*: **Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients.** *Acta Neurol Scand* 2014, **129(5)**:283-293.
31. Pro S, Vicenzini E, Randi F, Pulitano P, Mecarelli O: **Idiopathic late-onset absence status epilepticus: a case report with an electroclinical 14 years follow-up.** *Seizure* 2011, **20(8)**:655-658.
32. De Simone R, Puig XS, Gelisse P, Crespel A, Genton P: **Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome.** *Seizure* 2010, **19(7)**:383-389.
33. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, Jager HR, Baron JC, Werring DJ: **Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis.** *Stroke* 2012, **43(9)**:2324-2330.
34. Sung CY, Chu NS: **Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type and outcome.** *Acta Neurol Scand* 1989, **80(1)**:51-56.
35. Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, Sawanyawisuth K: **Status epilepticus in the elderly patients: A national data study in Thailand.** *Journal of the neurological sciences* 2017, **372**:501-505.
36. Canoui-Poitaine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, Verstichel P, Caillet P, Paillaud E: **Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study.** *Epilepsia* 2011, **52(10)**:1849-1856.
37. Sheth RD, Draskowski JF, Sirven JI, Gidal BE, Hermann BP: **Protracted ictal confusion in elderly patients.** *Arch Neurol* 2006, **63(4)**:529-532.
38. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH: **A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus.** *Epilepsia* 2015, **56(10)**:1515-1523.
39. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L *et al*: **Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society.** *Epilepsy Curr* 2016, **16(1)**:48-61.
40. Choi H, Mendiratta A: **Treatment of seizures and epilepsy in older adults.** Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2016 <http://www.uptodate.com> [consulté le 2 août 2017].
41. Bouma HK, Labos C, Gore GC, Wolfson C, Keezer MR: **The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure.** *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2016, **23(3)**:455-463.
42. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, Cloyd JC, Garrard J, Hanlon JT, Levy RH, Pugh MJ: **Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly.** *Epilepsy Res* 2006, **68 Suppl 1**:S49-63.
43. Burakgazi E, French JA: **Treatment of epilepsy in adults.** *Epileptic Disord* 2016, **18(3)**:228-239.
44. Hilmer SN, Ford GA: **Chapter 8. General Principles of Pharmacology.** In: *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology 6th edition.* New York (New York, United States): McGraw-Hill; 2009: 1253-1266.
45. Birnbaum A, Hardie NA, Leppik IE, Conway JM, Bowers SE, Lackner T, Graves NM: **Variability of total phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents.** *Neurology* 2003, **60(4)**:555-559.
46. Moore SA, Teal TW: **Adverse drug reaction surveillance in the geriatric population : a preliminary review.** In: *Proceedings of the Drug Information Association Workshop Geriatric Drug Use : Clinical and Social Perspectives.* Washington, DC: Pergamon Press; 1985.
47. Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F: **Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis.** *Epilepsia* 2019, **60(11)**:2245-2254.
48. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, Wiebe S, Jette N, Keezer MR: **The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis.** *Epilepsia* 2019, **60(7)**:1325-1340.
49. Lexicomp online: **Lexi-Drugs online.** Hudson (Ohio): Lexicomp; Juin 2017.
50. Prologiciel Rx Vigilance: 2017 [consulté en juin 2017].
51. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, Whalen M, Sims J, Resor SR, Jr., Bazil CW, Hirsch LJ: **Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy.** *Arch Neurol* 2010, **67(4)**:408-415.
52. Arif H, Hirsh LJ: **Chapter 16. Management of Epilepsy in the Elderly** In: *The Treatment of Epilepsy, Fourth Edition.* Edited by Shorvon S, Perucca E, Engel J. Oxford, UK. : Wiley-Blackwell; 2016.
53. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L: **Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group.** *Epilepsy Res* 1999, **37(1)**:81-87.
54. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, Spitz M, Frederick T, Towne A, Carter GS *et al*: **New onset geriatric epilepsy: a**

55. randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005, **64**(11):1868-1873.
56. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L, Group LAMS: **An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly.** *Epilepsia* 2007, **48**(7):1292-1302.
57. Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinkka E, Kramer G: **The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study.** *Seizure* 2011, **20**(4):305-311.
58. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Lee J, Chang JT, Resor SR, Jr., Bazil CW: **Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability.** *Epilepsia* 2007, **48**(7):1351-1359.
59. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, Inan LE: **Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly.** *Epilepsy Behav* 2008, **13**(3):542-544.
60. Stephen LJ: **Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic Acid.** *Drugs Aging* 2003, **20**(2):141-152.
61. Lampon N, Tutor JC: **Apparent clearance of valproic acid in elderly epileptic patients: estimation of the confounding effect of albumin concentration.** *Ups J Med Sci* 2012, **117**(1):41-46.
62. Sarkis RA, Nicolas J, Lee JW: **Tolerability of lacosamide or zonisamide in elderly patients with seizures.** *Seizure* 2017, **49**:1-4.
63. Motika PV, Spencer DC: **Treatment of Epilepsy in the Elderly.** *Current neurology and neuroscience reports* 2016, **16**(11):96.
64. UCB Canada Inc: **Monographie de produit Brivlera, mars 2016.** Oakville (Ontario) UCB Canada Inc.; 2016, https://www.ucb-canada.ca/up/ucbpharma_ca_fr/documents/brivaracetam-pm-fr-final-clean.pdf.
65. Schachter SC: **Antiseizure drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects.** Waltham, MA: Uptodate Inc.; 2017, <https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-drugs-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects>.
66. Khaleghi F, Nemecec EC, 2nd: **Brivaracetam (Briviact): A Novel Adjunctive Therapy for Partial-Onset Seizures.** *P T* 2017, **42**(2):92-96.
67. Chaplin S: **Brivaracetam in the management of epilepsy with focal seizures.** *Prescriber* 2016, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1492/pdf>.
68. Paré C, Hill J, Clerc D: **Gestion des antidépresseurs en UCDG.** In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG, 2ième édition.* Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2017.
69. Meier C, Kraenzlin ME: **Antiepileptics and bone health.** *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011, **3**(5):235-243.
70. Poza JJ: **Management of epilepsy in the elderly.** *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007, **3**(6):723-728.
71. Pack AM, Shane E: **Antiepileptic drugs and bone disease.** Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017 <http://www.uptodate.com> [Consulté le 16 mai 2017].
72. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R et al: **Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010, **25**(11):2267-2294.
73. Hixson JD: **Stopping antiepileptic drugs: when and why?** *Current treatment options in neurology* 2010, **12**(5):434-442.
74. 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.** *Biological psychiatry* 2007, **62**:345-354.
75. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E: **Epileptogenic drugs: a systematic review.** *Expert review of neurotherapeutics* 2006, **6**(4):575-589.
76. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H: **Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial.** *Neurology* 2004, **62**(1):23-27.
77. St Louis EK: **Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care.** *Curr Neuropharmacol* 2009, **7**(2):106-114.

ANNEXE 2- MÉDICAMENTS ET RISQUE CONVULSIF

Classe	Médicaments	Commentaires
Bêta-lactame	Penicillines et céphalosporines	<ul style="list-style-type: none"> • Effet dose-dépendant via activation du récepteur GABA_A. • Majoritairement avec de hautes doses intraveineuses ou en accumulation toxique (IRC) • Très rare par voie orale, car l'absorption est saturable et limite l'atteinte de concentration toxique au SNC.
	Carbapénèmes	<ul style="list-style-type: none"> • Effet dose-dépendant via activation du récepteur GABA_A. • Meilleure pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) que les autres bêta-lactames. • Interaction avec acide valproïque : ↓ important des concentrations sériques pouvant précipiter des convulsions
Opioïde	Morphine, codéine, fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> • Relation complexe sur le seuil de convulsion. • Les études démontrent un effet qui oscille entre pro-convulsivant ou protecteur; n'est pas dose-dépendant.
	Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> • L'intoxication au tramadol figure parmi les causes les plus fréquentes de convulsions provoquées par un médicament. • Quelques rapports de cas de convulsions avec une dose thérapeutique, surtout en association avec d'autres agents diminuant le seuil de convulsion
Methylxanthine	Théophylline	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste du récepteur adénosine-A1. • Diminution considérable du seuil de convulsion en électroconvulsivothérapie chez l'adulte. • Les convulsions provoquées sont généralement résistantes aux benzodiazépines et à la phénytoïne. L'utilisation de phénobarbital peut être nécessaire.
Antipsychotique	<p><u>Risque élevé (4%) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - loxapine, clozapine (≥ 600 mg/jour) <p><u>Modéré (1%) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chlorpromazine, clozapine (< 600 mg/jour), olanzapine, quétiapine. <p><u>Faible (0.3%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> halopéridol, rispéridone 	<ul style="list-style-type: none"> • Les antipsychotiques sont associés à un potentiel proconvulsif, en particulier à des dosages plus élevés et lors de titration rapide [73]. Toutefois, un phénomène épileptogène peut survenir même à des niveaux thérapeutiques. • La clozapine entraîne une diminution du seuil de convulsion qui est dose-dépendante. Par contre, la majorité des experts ne recommande pas de cesser la clozapine chez les patients ayant eu une convulsion sous clozapine. L'ajout d'un antiépileptique est recommandé. • L'aripiprazole aurait des propriétés anticonvulsivantes. Des convulsions ont été rapportées lors de sevrage.
Antidépresseur	Bupropion	<ul style="list-style-type: none"> • Effet dose-dépendante. Précaution particulière chez les patients âgés à risque d'accumulation. • L'intoxication au bupropion figure parmi les causes les plus fréquentes de convulsions provoquées par un médicament. • Le risque serait diminué avec la formulation longue action.
	Antidépresseurs tricycliques	<ul style="list-style-type: none"> • Seule la clomipramide est associée à une diminution du seuil de convulsion avec des doses thérapeutiques. • Le risque se manifeste avec tous les ATC lors d'intoxication.

Classe	Médicaments	Commentaires
	ISRS, ISRN et inhibiteur MAO-A	<ul style="list-style-type: none"> • Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont aussi été associés avec un risque convulsif de 0.1-4% selon la dose employée [29]. • Une méta-analyse en 2016 a démontré que le risque est négligeable avec l'utilisation de dose thérapeutique d'ISRS, d'ISRN et d'inhibiteur MAO-A. Les effets sérotoninergique et noradrénergique seraient protecteurs. • Les convulsions sont cependant communes lors d'intoxication via l'inhibition de la transmission GABAergique et histaminergique. • L'intoxication à la venlafaxine est une cause commune de convulsion.
Benzodiazépine et barbiturique	Lorazépam, phénobarbital	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsions peuvent se manifester lors de sevrage rapide. • Figurent parmi les causes les plus fréquentes de convulsions provoquées par un médicament.
Inhibiteur de l'acétylcholinestérase	Donépézil, galantamine, rivastigmine	Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été impliqués dans l'induction de convulsions dans les modèles animaux, puis dans une petite étude pilote, mais cela a par la suite été réfuté dans des essais subséquents. Leur potentiel proconvulsivant demeure par conséquent incertain [29]

Références : [28, 74]

ANNEXE 3 – ADVERSE EVENT PROFILE (AEP) - PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES

Outil validé pour identifier et quantifier les effets indésirables des anticonvulsivants dans un contexte de pratique clinique. Ce questionnaire est complété par le patient avec ou sans le support d'un professionnel de la santé. L'utilisation périodique de cet outil lors des visites cliniques a démontré une amélioration de la qualité de vie des patients tout en maintenant le même niveau d'efficacité sur le contrôle des convulsions.

	Toujours/souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Démarche précaire ou instable	4	3	2	1
Fatigue	4	3	2	1
Agitation psychomotrice	4	3	2	1
Agressivité	4	3	2	1
Nervosité/irritabilité	4	3	2	1
Maux de tête	4	3	2	1
Alopécie	4	3	2	1
Problèmes dermatologiques (ex : Rash, acné)	4	3	2	1
Diplopie ou vision brouillée	4	3	2	1
Dyspepsie	4	3	2	1
Difficulté de concentration	4	3	2	1
Hyperplasie gingivale	4	3	2	1
Tremblements	4	3	2	1
Gain de poids	4	3	2	1
Étourdissement	4	3	2	1
Somnolence	4	3	2	1
Dépression	4	3	2	1
Problème de mémoire	4	3	2	1
Altération du sommeil	4	3	2	1

Traduction libre à partir du tableau 2 de l'article : St Louis EK: **Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care.** *Curr Neuropharmacol* 2009, 7(2):106-114. Droit d'auteur © 2018. Reproduit et traduit avec la permission de l'auteur et de Bentham Science Publishers.

Références [75, 76]

ANNEXE 4- EN RÉSUMÉ

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'ÉPILEPSIE	
<ul style="list-style-type: none"> • Au moins deux convulsions non provoquées à plus de 24 heures d'intervalle ; • Une convulsion non-provoquée associée à un risque de récurrence d'au moins 60% sur dix ans; • Présence d'un syndrome épileptique (rare en gériatrie). 	
ÉTIOLOGIE	
<p><u>Causes de convulsions :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AVC aigu (50%) • Encéphalopathie métabolique (6-30%) <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Hyperglycémie - Hyponatrémie - Hypocalcémie - Insuffisance hépatique - Insuffisance rénale • Médicaments (10%) • Autres (5-20%), dont : <ul style="list-style-type: none"> - Traumatismes crâniens - Infections 	<p><u>Causes d'épilepsie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladies cérébrovasculaires (30-50%) • Troubles neurocognitifs majeurs (9-17%) • Autres (5-15%), dont : <ul style="list-style-type: none"> - Traumatismes crâniens - Tumeurs cérébrales - Idiopathique (40%)
ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE	PRINCIPES DE TRAITEMENT À RESPECTER AUPRÈS DE LA CLIENTÈLE GÉIATRIQUE EN ÉPILEPSIE
<ul style="list-style-type: none"> • Histoire complète avec le patient et un tiers • Examen physique détaillé, incluant l'examen neurologique • Bilan sanguin <ul style="list-style-type: none"> - Formule sanguine, électrolytes, fonction hépatique et rénale, glucose, calcium - Autres, selon le contexte (bilan thyroïdien, lipides, ...) • Électrocardiogramme de base +/- autres examens cardiaques • Tomodensitométrie cérébrale (TDM) • Résonance magnétique cérébrale au besoin si TDM négatif et que présence d'un signe neurologique focal ou d'une haute suspicion clinique d'un événement cérébral • Électroencéphalogramme • Monitoring vidéo-EEG pour les cas complexes 	<ul style="list-style-type: none"> • Choix individualisé • Titration graduelle lente et prudente • Favoriser une monothérapie • Choisir la médication en fonction : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Métabolisme et voie d'élimination ➢ Comorbidités médicales du patient ➢ Interactions potentielles avec les autres médicaments du patient ➢ Formulation (liquide, croquable) ➢ Fréquence d'administration ➢ Profil d'effets secondaires ➢ Coût du médicament