

## Résumé

La décision d'un arrêt du traitement antiépileptique pour un adulte chez qui le diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) a été posé dans l'enfance, doit être prise en considérant la situation clinique individuellement.

Les EGI représentent probablement un « continuum neurobiologique » : le pronostic à long terme, à savoir la possibilité de guérison en âge adulte, s'inscrit aussi dans ce continuum.

Ainsi, le risque de récurrence d'une « épilepsie myoclonique juvénile » (EMJ) est très élevé en cas d'arrêt du traitement en âge adulte; par contre, un « Petit Mal » pur de l'enfance ne récidive en général pas à l'âge adulte. La médication peut ainsi être arrêtée avec précaution, à l'aide d'un suivi électroclinique. Cet article donne quelques critères généraux permettant une prise de décision dans des cadres syndromiques souvent peu clairs.

**Mots clés :** IGE, MAE, sevrage, adulte

**Epileptologie 2009; 26: 137 – 141**

## IGE: Prognosis After Adolescence: Is a Life Long Treatment Always Necessary?

The interruption of an antiepileptic drug treatment at the time of adulthood for patients who have suffered from IGE during their infancy is always an individualized decision. IGE is probably a “neurobiological continuum” that also encompasses long term outcome, i. e. the tendency to be or not to be seizure free as an adult: for example for adults with JME the risk of relapse is quite high, whereas it is low after adolescence in patients who suffered from typical “childhood absence epilepsy”. Antiepileptic drugs can thus be cautiously withdrawn with EEG follow-up. The article gives some general advice to help neurologists to take the right decision (withdrawal or not) in situations where syndromic classification was unclear.

**Key words:** IGE, AED, withdrawal, adult

## Prognose der IGE im Erwachsenenalter: Lebenslange Behandlung oder Antiepileptika sistieren?

Die kontinuierliche Behandlung von Erwachsenen, bei denen die Diagnose von IGE im Kindesalter gestellt

**Giovanni Battista Foletti,**  
Institution de Lavigny, Lavigny

wurde, ist immer eine individuelle Entscheidung. IGE sind wahrscheinlich ein “neurobiologisches Kontinuum”, das auch die spätere Prognose betrifft, das heisst die Möglichkeit einer Heilung im Erwachsenenalter. Zum Beispiel sind Verlauf und Prognose bei Erwachsenen, die eine reine Epilepsie mit pyknoleptischen Absenzen in Kindesalter hatten, sicher günstiger als bei Patienten mit einer juvenilen myoklonischen Epilepsie. Die Behandlung kann somit sorgfältig sistiert werden mit Hilfe einer EEG-Nachuntersuchung.

Diese Arbeit liefert einige Entscheidungskriterien, um in oftmals unklaren Syndromen die Behandlung entweder weiterzuführen oder zu sistieren.

**Schlüsselwörter:** IGE, Antiepileptika, Absenzen, Erwachsenenalter

## Introduction

« Dites-moi, est-ce que mon épilepsie est guérie ? Peut-on arrêter les médicaments que je prends depuis plusieurs années ? » Le clinicien entend souvent ces questions légitimes et fréquentes chez les jeunes adultes qui n'ont plus présenté de manifestations épileptiques depuis plusieurs années.

Traiter signifie prévoir et aussi accompagner une personne sur un parcours dont l'issue est incertaine : autrement dit, la décision d'arrêter le traitement dépend [1] du calcul risque / avantage. Disons d'emblée que chaque situation clinique doit être traitée individuellement.

Cette revue se limite à décrire le pronostic, à savoir le risque de récurrence à l'arrêt du médicament chez des adultes qui ont présenté dans l'enfance et/ou dans l'adolescence une épilepsie généralisée idiopathique. Rappelons qu'environ 13% de ces syndromes débent à l'âge adulte [2]. L'évolution clinique de ces épilepsies nécessiterait une présentation à part.

Les IGE (Epilepsies Généralisées Idiopathiques ou, en anglais Idiopathic Generalized Epilepsies) sont des syndromes cliniques hétérogènes : du point de vue neurobiologique, il existe probablement un « continuum » entre « l'Epilepsie – absences de l'enfance (EAE) » et « l'Epilepsie - absences de l'adolescence (EAA) », « l'Epilepsie myoclonique juvénile (EMJ) » et « l'Epilepsie avec crises Grand Mal du réveil (ECGMR) » [3]. De plus, le « graal » qui représente un syndrome épileptique bien défini et que l'on peut enfin diagnostiquer, n'est possible que dans un nombre limité de cas ; ils existent des formes de chevauchement entre dif-

férents syndromes qui compliquent la tâche du clinicien [4].

Cette compilation n'aborde par ailleurs pas le pronostic de syndromes généralisés discutés ou rares, comme par exemple le syndrome de Jeavons, ou les rarissimes situations de patients désormais adultes, toujours traités alors qu'ils ont présenté la forme la plus précoce d'une épilepsie généralisée idiopathique, à savoir des « crises néonatales idiopathiques bénignes ».

Le pronostic neuropsychologique et psychosocial n'est pas considéré.

### A propos de l'arrêt du traitement antiépileptique et des syndromes épileptiques en général

Deux raisons fondamentales rendent souhaitable la suppression d'un traitement chez la personne ayant présenté une épilepsie libre de toute crise depuis plusieurs années [5]. La première raison concerne la toxicité potentielle des médicaments pris au long cours. La deuxième raison est en rapport avec les stigmates associés à une prise chronique de ces substances.

Si la toxicité aiguë ou idiosyncrasique est écartée lorsque la question de l'arrêt du médicament se pose, la toxicité chronique des substances antiépileptiques reste la préoccupation première du clinicien. Un travail récent [6] souligne l'effet délétère, modeste mais indéniable, sur les fonctions cognitives d'un médicament de premier choix dans le traitement des épilepsies, à savoir la Carbamazépine. Son arrêt met en évidence, chez des patients sans crises depuis au moins 2 ans, un changement favorable des fonctions cognitives. Il est vrai que l'étude, sans le mentionner expressément, écarte d'emblée les épilepsies généralisées idiopathiques qui ne sont pas traitées avec la Carbamazépine (ce dernier médicament peut les aggraver). Elle tend cependant à démontrer que, même en l'absence de plaintes de la part du patient, une médication chronique par antiépileptiques peut avoir un effet négatif sur les fonctions cognitives.

Dans toutes les analyses, il n'est pas fait mention d'une toxicité subclinique ou inapparente cliniquement des médicaments antiépileptiques donnés chroniquement. Cette toxicité existe et l'on peut aisément la mettre en évidence par des examens neurophysiologiques particuliers explorant le système nerveux central ou périphérique. Cela sort cependant de notre propos.

Une méta-analyse [7] récente soulève la question de l'intérêt ou pas de la médication antiépileptique chez les personnes ayant souffert d'épilepsie (toutes formes et syndromes confondus). Celle-ci porte sur 28 travaux concernant 4571 patients (dont une majorité d'enfants) n'ayant plus fait de crises depuis au moins 2 ans. Cette méta-analyse donne quelques critères en faveur et d'autres contre l'intérêt de l'arrêt de la médication à long terme. Parmi les critères en faveur d'un arrêt du traitement, on trouve entre autres : une épilepsie dé-

butant dans l'enfance, une épilepsie généralisée idiopathique, des épilepsies partielles idiopathiques de l'enfance, un EEG normal (en tout cas chez l'enfant), ou encore lorsque le clinicien est en présence d'une femme en âge de procréer ou d'une personne souffrant d'une comorbidité nécessitant un traitement pharmacologique au long cours.

Les critères opposés à l'arrêt du traitement antiépileptique sont : un diagnostic d'épilepsie myoclonique juvénile, une épilepsie débutant dans l'adolescence, un EEG anormal et la présence d'une atteinte neurologique sous-jacente ainsi que d'une épilepsie partielle.

Cette méta-analyse mentionne aussi des facteurs sociaux dont il faut tenir compte avant de proposer un arrêt du traitement avec les incertitudes qui en découlent : par exemple le risque du retrait du permis de conduire ou la perte de la place de travail en cas de crise, même unique, au mauvais moment. Cette étude signale aussi une singularité : la rareté d'observations concernant le suivi à long terme de patients souffrant d'un syndrome épileptique généralisé défini pour lequel le traitement a été arrêté. L'étonnement vient du fait que la notion même de « syndrome » implique le pronostic à long terme. Étonnant est le fait que si peu de travaux ou d'études abordent l'aspect « arrêt du traitement chez l'adulte » alors que l'évolution des syndromes est certainement liée à l'âge.

Nous disposons d'une observation japonaise rétrospective [8] qui décrit les caractéristiques cliniques de 71 adultes avec un diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique (divers syndromes) suivis après l'arrêt d'un traitement antiépileptique pendant deux ans au moins sans récurrence. Ces 71 patients sont comparés à 20 patients souffrant toujours d'une EGI mais qui avaient souffert de rechutes pendant la même période. Les auteurs notent que certains facteurs considérés comme évidents jusqu'ici ne semblent pas jouer un rôle dans la récurrence ou la guérison : le premier entre tous est l'âge de la première crise; on trouve en effet des récurrences chez des patients alors que la première crise est survenue dans l'enfance et une absence de récurrence chez des patients dont la première crise est survenue dans l'adolescence. Le seul élément déterminant une récurrence, confirmé du point de vue statistique, est la persistance de décharges paroxystiques sur l'EEG au moment de l'arrêt du traitement.

D'autres facteurs ne font qu'indiquer une tendance à la récurrence : une anamnèse de crises tonico-cloniques généralisées, une épilepsie qui avait été difficile à traiter dans l'enfance et/ou dans l'adolescence et qui avait comporté de multiples et diverses crises épileptiques (CTCG, crise tonico-clonique généralisée, myoclonies et absences) ainsi que de nombreux changements de médication avant de pouvoir obtenir une stabilisation.

La durée de la période sans crises requise pour débiter un arrêt progressif de la médication est variable : habituellement, une période de deux ans est citée. Mais des périodes plus longues sont notées dans des publica-

tions récentes. Ainsi, pour Panayotopoulos [9], la période en absence de récurrence, retenue pour débiter l'arrêt progressif, est de l'ordre de 3 à 5 ans.

Le type de médicament qu'il s'agit d'arrêter modifie aussi la démarche : une prudence accrue est la règle lors d'un sevrage progressif de certains médicaments. Nous sommes parfois confrontés à des patients qui prennent des barbituriques ou des benzodiazépines en mono- ou polythérapie. Le sevrage de ce type de substances nécessite un doigté particulier pour éviter justement des crises de sevrage qui pourraient ne pas être reconnues comme telles mais plutôt comme une récurrence de la comitialité. La durée de la période de sevrage requise n'est pas déterminée : un consensus se dessine pour une durée de 6 mois au moins pour chacun des médicaments. En ce qui concerne les épilepsies généralisées, les crises de « sevrage » ne sont pas discutées lors de traitements composés de Lévétiracétam, de Topiramate, de Lamotrigine et de Zonisamide, alors que la mise en route de ces traitements a débuté depuis une dizaine d'années. La même remarque est valable pour le Valproate qui reste le traitement de choix dans les épilepsies généralisées idiopathiques.

En général, l'arrêt d'un traitement antiépileptique doit être décidé individuellement, en fonction de chaque cas [10].

## Les différents syndromes épileptiques généralisés et leur pronostic chez l'adulte

### L'épilepsie-absences de l'enfance (EAE) :

Habituellement, l'on considère que le pronostic du « Petit Mal » pur ou, autrement dit, d'une épilepsie-absences de l'enfance est très favorable et que l'affection guérit à l'âge adulte. Typiquement, certaines conditions doivent être remplies pour établir ce pronostic favorable. L'épilepsie doit avoir été rapidement jugulée, si possible par un seul médicament, avec une bonne réaction initiale au traitement par Valproate ou par Ethosuximide. L'EEG standard doit être normal, y compris à l'hyperventilation, et enfin l'absence de récurrence depuis deux ans est requise [5]. Le « Petit Mal » pur ou typique est guéri dans 65 à 70% des cas [11].

Les travaux récents semblent contredire ce bon pronostic : en effet, la fourchette de récurrence annoncée se situe entre 33 et 78% [12]. Les raisons de cette contradiction sont multiples : le premier est avant tout le fait qu'il ne s'agit souvent pas du « Petit Mal » pur mais bien souvent d'un syndrome épileptique généralisé associant des absences et des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG). Les CTCG peuvent d'ailleurs survenir à l'âge adulte alors que les absences ont disparu depuis quelques années.

L'apparition de CTCG est parfois très tardive, jusqu'à l'âge de 20 - 30 ans. D'autres facteurs de mauvais pro-

gnostic sont l'apparition d'une photosensibilité à l'EEG ou la présence d'une photosensibilité à un âge très précoce.

Enfin, les Epilepsies-absences à début précoce (avant l'âge de 3 ans) sont souvent pharmaco-résistantes.

En résumant, le pronostic du « Petit Mal » pur reste bon. La médication peut être arrêtée progressivement (avec un suivi électro-clinique) dans 2/3 des cas dès l'âge de 20 ans [13]. Notons cependant ici que le « Petit Mal » pur persistant à l'âge adulte existe bel et bien alors que les absences ont été modifiées (elles sont en quelques sortes plus légères) et apparaissent surtout dans des circonstances favorisant.

Si l'épilepsie-absences se complique par des CTCG, la rémission est certainement plus rare avec une fourchette entre 38 et 78% d'évolution favorable. De l'avis de l'auteur, un essai d'arrêt de la médication sera tout de même pratiqué en fonction des critères énumérés à propos des épilepsies en général.

**L'épilepsie-absences de l'adolescence (EAA)** est un syndrome dans lequel l'âge du début des crises est le critère clinique principal pour les distinguer des précédentes. Elles rejoignent, pour ce qui concerne le pronostic, les épilepsies-absence de l'enfance avec crises tonico-cloniques généralisées. D'ailleurs ce syndrome est une entité qui se chevauche avec l'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) qui est, rappelons-le, le syndrome épileptique le plus fréquent débutant dans l'adolescence [14].

**L'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ)** est l'épilepsie « pharmaco sensible » la mieux connue : le risque de récurrence est très important à chaque essai d'arrêt de la médication en âge adulte [5]. Notons entre autres que ces formes de syndrome épileptique présentent aussi un certain pourcentage de pharmaco-résistance (15%).

La récurrence, lors de l'arrêt intempestif de la médication et le risque inhérent à ces récurrences, amène certains auteurs à proposer un traitement plus lourd dans l'espoir d'obtenir un effet de rémanence qui permettrait quelques oublis ou écarts de médication [15]. On ne peut exclure une guérison à l'âge adulte comme l'étude de Kudo [8] le laisse supposer. Seule une étude très attentive de la situation clinique déterminée, comportant entre autres un EEG de veille et de sommeil avec privation, permettra de proposer cette tentative dès la fin de l'adolescence. Une observation récente semble conforter cette attitude : il s'agit cependant d'observations avec une période de suivi brève et sur de petits collectifs de patients [16].

## L'épilepsie avec crises Grand Mal du réveil (ECGMR)

Une seule observation rétrospective [14], sur un nombre très limité de patients, propose d'évaluer le risque de récurrence de ce syndrome à l'arrêt de la médication en âge adulte. Les 14 patients présentant les caractéristiques d'une ECGMR ont été suivis à long terme pendant au moins 2 ans. Six des huit patients chez lesquels la médication avait pu être interrompue ont récidivé. Dès lors, on retient que le risque de récurrence de ce syndrome est proche de celui de L'EMJ (épilepsie myoclonique juvénile).

### Les questions particulières

#### Risque d'aggravation secondaire d'un syndrome jusque là pharmacosensible.

Y a-t-il un risque de pharmacorésistance en cas de récurrence après l'arrêt d'une médication prise au long cours dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique? Cette interrogation un peu inquiétante mérite d'être mentionnée. Une revue récente se propose de répondre à cette interrogation et semble écarter la possibilité qu'une épilepsie généralisée idiopathique débutant dans l'enfance évolue défavorablement dès la reprise d'une médication en cas de récurrence.

Par contre, le risque d'une pharmacorésistance ou d'aggravation secondaire existe certainement dans le cadre des épilepsies généralisées idiopathiques débutant dans l'adolescence avec installation d'une épilepsie rebelle au traitement antiépileptique. Cette possible complication doit être prise en considération avant de décider d'un arrêt, même prudent [18].

#### Quelle attitude avoir si le diagnostic syndromique n'est pas clair alors que le patient n'a plus de crises depuis au moins 2 ans ?

Quelques critères généraux permettent, en partie du moins, d'aider le clinicien dans cette difficile décision. Il conviendra premièrement de réévaluer le patient [19] avec, si nécessaire, un EEG de longue durée comportant aussi une privation de sommeil. La mise en évidence de « patterns » typiques des épilepsies idiopathiques généralisées et le contexte clinique permettront alors d'orienter le clinicien et d'éviter un arrêt intempestif de la médication. Les autres critères comme une épilepsie débutant dans l'enfance, des crises rares qui ont rapidement répondu au traitement et un EEG normal au début du sevrage, jouent potentiellement un rôle dans le sens d'un bon pronostic à l'arrêt du traitement.

De l'avis de l'auteur, l'apparition de paroxysmes généralisés au cours d'un sevrage progressif représente un risque de récurrence important. La poursuite du sevrage sans alerter le patient serait une erreur, cela même si certains patients souhaitent malgré tout poursuivre le sevrage jusqu'à la récurrence ...

### Conclusion

Les études manquent pour mieux orienter le clinicien sur les risques de récurrence chez le jeune adulte libre de toute manifestation épileptique depuis des années et chez lequel le diagnostic de EGI avait été posé dans l'enfance. Quelques considérations peuvent cependant être émises sur la base de ce qui a été publié : les épilepsies généralisées idiopathiques représentent probablement un « continuum neurobiologique » aussi du point de vue du risque de récurrence. La possibilité de rechute sera faible pour une personne ayant présenté un « Petit Mal » pur dans l'enfance et qui est parvenu à l'âge adulte exempt de toute crise ; le risque de rechute sera par contre très élevé pour l'épilepsie myoclonique juvénile.

Souvent confronté à la difficulté de diagnostic syndromique et aux chevauchements entre les différents syndromes, le clinicien ne peut se positionner de façon suffisamment claire. Il va donc accompagner son patient dans cette incertitude. L'évaluation électroclinique avant l'arrêt progressif de la médication et au cours du sevrage joue, de l'avis de l'auteur, un rôle prépondérant dans cette prise de décision.

Le clinicien et son patient discutent du risque de la décision de poursuivre ou non le traitement en tenant compte d'éléments cliniques particuliers comme la possibilité d'une atteinte tératogène lors d'une grossesse, alors même que la patiente prend toujours un traitement antiépileptique, ou bien de la présence d'interactions médicamenteuses possibles entre le médicament antiépileptique et un traitement chronique donné pour une autre affection.

A cela s'ajoutent les considérations sur le plan social à propos des conséquences pouvant découler d'une perte d'emploi ou de la perte du permis de conduire en cas de rechute, même unique, chez l'adulte.

Comme on peut le constater, il s'agit assez souvent d'une décision difficile à prendre, toujours individualisée, qui implique une excellente relation thérapeutique entre le soignant et son patient.

### Références

1. Schmidt D. *Suppression complète ou partielle des médicaments antiépileptiques. Rev Neurol (Paris) 1987; 143: 429-436*
2. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, Devinsky O. *Adult-onset idiopathic generalized epilepsy : clinical and behavioural features. Epilepsia 2001; 42: 1395-1398*

3. Thomas P, Arzimanoglou A. *Epilepsies*, 3<sup>éd</sup>. Paris: Ed. Masson, 2003: 151
4. Thomas P, Genton P, Gelisse Ph, Wolf P. *Epilepsie myoclonique juvénile*. In Roger J, Bureau M, Dravet C et al. *Les syndrome épileptiques de l'enfant à l'adolescent*, 4<sup>ème</sup> édition. Paris: John Libbey, 2005: 367-388
5. Loiseau P, Duché B. *L'arrêt du traitement antiépileptique*. *Rev Neurol (Paris)* 1990; 146: 380-382
6. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P et al. *Consequences of antiepileptic drug withdrawal: A randomized, double-blind study (Akershus Study)*. *Epilepsia* 2008; 49: 455-463
7. Specchio LM, Beghi E. *Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients?* *CNS Drugs* 2006; 18: 201-212
8. Kudo T, Nishida T, Yagi K. *Discontinuation and duration of antiepileptic drug therapy: A retrospective study of factors for specific epileptic syndromes*. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl): 826-823
9. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, second edition. London: Springer-Verlag Ltd, 2007: 169
10. Shih JJ, Ochoa JG. *A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal*. *Neurologist* 2009; 15: 122-131
11. Isnard H. *Pronostic à long terme des Epilepsies-absences de l'enfant et de l'adolescent*. *Epilepsies* 2007; 19: 131
12. Guivver J et al. *Prognostic of idiopathic absence epilepsies*. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext Ltd, 2003
13. Hirsch E et al. *Epilepsie-absences de l'enfance et syndromes apparentés. Le syndrome épileptique de l'enfant et de l'adolescent*, 4<sup>ème</sup> éd. Paris : John Libbey Eurotext Ltd, 2005: 315-336
14. Wheless JW, Kim HL. *Adolescent seizures and epilepsy syndromes*. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 3): 33-52
15. Sokic D, Ristic AJ, Vojvodic N et al. *Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission*. *Seizure* 2007; 16: 533-537
16. Vrielynck P. *Pronostic à long terme des épilepsies de l'adulte*. *Epilepsies* 2007; 19: 132
17. Shian WJ, Chi CS. *Epilepsy with grand mal on awaking*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Tapei)* 1994; 53: 106-108
18. Schmidt D, Löscher W. *Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience*. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 291-300
19. Tsur VG, O'Dell C, Shinnar S. *Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs*. In: xxxxy, ssss t (eds): *The Treatment of Epilepsy*, 4th edition. Ort: Lippincott Williams & Wilkins, 2006

**Adresse de correspondance :**  
**Dr. med. Giovanni Battista Foletti**  
 Institution de Lavigny  
 CH 1175 Lavigny  
 Tél. 0041 21 8214646  
 Fax 0041 21 82146xx  
 gfoletti@ilavigny.ch