



**HAL**  
open science

# Convulsions sous antidépresseurs : étude prospective réalisée au service des urgences médicales du CHRU de Grenoble, du 6 octobre 1998 au 6 avril 1999

Gwenael Milin, Claire Louis

## ► To cite this version:

Gwenael Milin, Claire Louis. Convulsions sous antidépresseurs : étude prospective réalisée au service des urgences médicales du CHRU de Grenoble, du 6 octobre 1998 au 6 avril 1999. Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-01719232

**HAL Id: dumas-01719232**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01719232>**

Submitted on 28 Feb 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

*1<sup>er</sup> exemplaire*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 1999

N°D'ordre : 7047

### Convulsions sous antidépresseurs

Etude prospective réalisée au service des Urgences médicales  
du C.H.R.U. de Grenoble, du 6 Octobre 1998 au 6 Avril 1999.

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

MILIN Gwénaël

LOUIS Claire

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le : 29 Octobre 1999 à 18 heures

Devant le Jury composé de :

Monsieur le Professeur J.CALOP,

Président du Jury

Monsieur le Docteur M.MALLARET

Monsieur le Docteur J.MINGAT

Monsieur le Docteur G.BESSON

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

**Année : 1999**

**N°D'ordre :**

**Convulsions sous antidépresseurs**

**Etude prospective réalisée au service des Urgences médicales  
du C.H.R.U.de Grenoble, du 6 Octobre 1998 au 6 Avril 1999.**

**THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT**

**MILIN Gwénaël**

**LOUIS Claire**

[Données à caractère personnel]

**Thèse soutenue publiquement le : 29 Octobre 1999 à 18 heures**

**Devant le Jury composé de :**

**Monsieur le Professeur J.CALOP,                      Président du Jury**

**Monsieur le Docteur M.MALLARET**

**Monsieur le Docteur J.MINGAT**

**Monsieur le Docteur G.BESSON**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

|                |            |                                       |
|----------------|------------|---------------------------------------|
| ALARY          | Josette    | Chimie Analytique                     |
| BAKRI          | Abdelaziz  | Pharmacie Galénique                   |
| BENOIT-GUYOD   | Jean-Louis | Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie |
| CALOP          | Jean       | Pharmacie Clinique et Bio-technique   |
| CUSSAC         | Max        | Chimie Thérapeutique                  |
| DECOUT         | Jean-Luc   | Chimie Générale                       |
| DEMENGE        | Pierre     | Physiologie/Pharmacologie             |
| DROUET         | Emmanuel   | Microbiologie-Immunologie             |
| FAVIER         | Alain      | Biochimie                             |
| GOULON         | Chantal    | Physique-Pharmacie                    |
| GRILLOT        | Renée      | Parasitologie                         |
| LECLERC        | Gérard     | Chimie Organique                      |
| MARIOTTE       | Anne-Marie | Pharmacognosie                        |
| RIBUOT         | Christophe | Physiologie-Pharmacologie             |
| ROUSSEL        | Anne-Marie | Biochimie                             |
| SEIGLE-MURANDI | Françoise  | Botanique et Cryptogamie              |
| STEIMAN        | Régine     | Biologie Cellulaire                   |
| WOUESSIDJEWÉ   | Denis      | Pharmacie Galénique                   |

A monsieur le Professeur J.CALOP,  
nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant  
la présidence de cette thèse

A monsieur le Docteur M.MALLARET,  
initiateur de ce travail,  
nous le remercions pour son soutien et le temps qu'il a pu nous accorder.

A monsieur le Docteur G.BESSON,  
qui nous a proposé ce sujet en collaboration avec le Docteur M.MALLARET.  
Nous le remercions de nous faire l'honneur de prendre part au Jury de notre thèse.

A monsieur le Docteur J.MINGAT.  
Nous le remercions de nous avoir si gentiment accueillies au service des urgences,  
ainsi que pour l'honneur qu'il nous fait de participer au Jury de notre thèse.

Nos remerciements vont aussi à l'ensemble du personnel du service des  
Urgences Médicales.

Nous remercions le Docteur F.CARPENTIER qui nous a gentiment accueillies  
aux Urgences Médicales et pour son aide.

Nous remercions les secrétaires pour leur gentillesse, l'aide précieuse qu'elles nous  
ont fournie pour la mise en place de notre étude et pour leur collaboration.

Nous remercions également l'ensemble du personnel du service de Neurologie qui  
s'est toujours montré très disponible pour répondre  
à nos questions et nos demandes.

Enfin, nous remercions l'ensemble du personnel du service de Pharmacovigilance  
qui nous a permis de découvrir ce domaine et qui nous a aidé dans notre travail.  
Merci enfin pour votre gentillesse.

A mes parents,  
A mes grand-mères,  
A mes frères, Jean-Hugues et Guillaume,  
A Emma,  
A Stéphane,  
A toute ma famille,  
Merci de votre soutien et de votre affection.

A Isabelle,  
Merci de m'avoir accompagnée tout le long de mes études.

A tous mes amis.

A Madame Feige, mon maitre de stage.  
A Sandrine et Sophie,  
Merci de m'avoir guidée dans ma pratique professionnelle.

Claire

A mes Parents qui m'ont permis de réaliser ce que je souhaitais.

Merci pour votre affection et votre soutien.

A mes Grand-Parents pour leur affection et leur soutien de tous les instants.

A mes frères Yvan, Mikaël et Yoann.

Merci à Mikaël pour le support "logistique" qu'il a apporté à notre travail.

A Gaby Milin pour sa gentillesse.

A tous mes amis.

A mesdames Pétris et Bonnaffoux pour m'avoir fait découvrir et aimer ce métier.

Gwénaël

**TABLE  
DES MATIERES**

# TABLE DES MATIERES

## 1. INTRODUCTION

## 2. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

### 2.1- Les convulsions

2.1.1- Définitions

2.1.2- Principales causes

2.1.3- Recherche étiologique d'une première  
crise

2.1.4- Electroencéphalogramme

### 2.2- Les antidépresseurs

2.2.1- Classification

2.2.1.1- Antidépresseurs imipraminiques

2.2.1.2- Les inhibiteurs des monoamines-  
oxydases

2.2.1.3- Les inhibiteurs spécifiques de la  
recapture de la sérotonine

2.2.1.4- Autres antidépresseurs

2.2.2- Effets indésirables

### 2.3- Mécanisme épileptogène des antidépresseurs

### **3.ÉTUDE AUX URGENCES MÉDICALES DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

#### **3.1-Matériel et méthode**

- 3.1.1-Recueil des données
- 3.1.2-Fiche d'identification des patients
- 3.1.3-Méthode

#### **3.2-Résultats**

- 3.2.1-Patients entrés aux Urgences
- 3.2.2-Patients sous antidépresseurs
- 3.2.3-Patients ayant eu des convulsions
  - 3.2.3.1- Convulsions et traitement antiépileptique
  - 3.2.3.2- Convulsions et alcool
  - 3.2.3.3- Convulsions sans facteur déclenchant
  - 3.2.3.4- Première crise convulsive
  - 3.2.3.5- Convulsions et processus expansifs
  - 3.2.3.6- Convulsions et accidents vasculaires
  - 3.2.3.7- Convulsions et troubles métaboliques
  - 3.2.3.8- Convulsions et sevrage aux benzodiazépines
  - 3.2.3.9- Convulsions et antidépresseurs
  - 3.2.3.10-Autres causes de convulsions

#### **3.3-Statistiques**

- 3.3.1- Calcul du risque relatif
- 3.3.2- Calcul de l'odds ratio et de son intervalle de confiance

3.3.3- Test du chi<sup>2</sup>

### 3.4-Discussion

3.4.1-Recueil des données

3.4.2-Patients sous antidépresseurs

3.4.3-Patients ayant convulsé

3.4.3.1- Convulsions et traitement  
antiépileptique

3.4.3.2- Convulsions et alcool

3.4.3.3- Première crise convulsive

3.4.4-Convulsions sous antidépresseurs

3.4.4.1- Convulsions sans facteur  
déclenchant

3.4.4.2- Convulsions et alcool

3.4.4.3- Convulsions et accidents  
vasculaires

3.4.4.4- Première crise convulsive

3.4.4.5- Convulsions et troubles  
métaboliques

3.4.4.6- Convulsions et sevrage aux  
benzodiazépines

3.4.4.7- Convulsions et traitement  
antiépileptique

3.4.4.8- Convulsions et processus  
expansif

3.4.4.9- Malaises probables

## 4 . CONCLUSION

## 5 . RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## 6 . ANNEXES

# **INTRODUCTION**

# 1. INTRODUCTION

La dépression est désormais considérée comme un problème majeur de santé publique, non seulement par sa fréquence, mais aussi par le poids de ses conséquences pour le patient.

Les différentes études épidémiologiques retrouvent une prévalence d'environ 16% dans la population générale et sur la vie entière avec une prévalence deux fois plus élevée chez les femmes.

Les dépressions restent malgré tout sous diagnostiquées et sous traitées, en effet, on estime qu'une personne sur deux reçoit un traitement et ce traitement est un antidépresseur dans seulement un tiers des cas.

Pourtant, la commercialisation de molécules présentées comme efficaces, de bonne tolérance et ayant une meilleure sécurité d'emploi a entraîné une augmentation de la consommation d'antidépresseurs de plus de 50% sur les cinq dernières années. Malgré cela, la prise en charge des patients dépressifs reste insuffisante, les antidépresseurs ne seraient-ils pas toujours prescrits à bon escient ?

Face à l'augmentation de la consommation d'antidépresseurs, il convient d'évaluer au mieux ces traitements, aussi bien au niveau de leur efficacité qu'au niveau de leurs effets indésirables, ces facteurs contribuant à la bonne observance et à la réussite du traitement.

Nous avons donc recherché à travers cette étude de six mois au service des Urgences de l'hôpital Michallon, l'impact des traitements antidépresseurs dans la survenue de crises convulsives en comparant les différents antidépresseurs.

La prescription d'un antidépresseur chez un patient épileptique n'est pas contre-indiquée mais impose une surveillance étroite du patient, est-elle justifiée pour tous les antidépresseurs ?

Cet effet indésirable bien caractérisé mais peu documenté peut-il représenter un facteur limitant ou plutôt un facteur de choix lors de la prescription d'un antidépresseur ?

**RAPPELS  
BIBLIOGRAPHIQUES**

## 2. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

### 2.1- Les convulsions

#### 2.1.1-définitions(1)

La crise épileptique est une manifestation clinique.

Elle correspond à une décharge paroxystique hypersynchrone, auto-entretenu, d'une population plus ou moins importante de neurones corticaux.

Elle peut se manifester par une altération brutale et brève de la conscience, de l'activité sensitivo-motrice ainsi que par des troubles du comportement.

Les convulsions traduisent, elles, en principe, les secousses cloniques qui surviennent pendant une crise. Mais le terme de convulsion est employé dans un sens plus large comme synonyme de crise épileptique.

On différencie deux types de crises:

- Les crises partielles:

Dans ce cas, la zone épileptogène est limitée à un hémisphère cérébral, avec un point de départ focal qui peut affecter tous les lobes cérébraux.

Les symptômes dépendent de la localisation de la zone épileptogène.

Ainsi les crises à point de départ frontal se traduiront par des troubles moteurs, les crises pariétales par des troubles sensitifs et les crises occipitales par une altération de la vue.

Les crises qui vont toucher le système limbique se traduiront plutôt par des manifestations psychiques avec modifications de la perception du réel.

On distingue deux types de crises partielles en fonction de la présence ou de l'absence d'altération de la conscience :

- en cas de conscience préservée, on parle de crise partielle simple
- en cas de perte de la conscience, la crise est dite complexe.

Généralement les crises convulsives partielles ont une durée brève et peuvent s'accompagner d'un état post-critique confusionnel.

- Les crises généralisées :

Elles sont la conséquence d'une décharge qui a lieu simultanément dans les deux hémisphères cérébraux, sans point de départ focal.

Elles se traduisent le plus souvent par une altération de la conscience accompagnée ou pas de troubles sensitivo-moteurs.

On distingue deux grands types de crises généralisées :

- les crises généralisées tonico-cloniques (encore appelées grand mal)

Ces crises ont plusieurs phases.

Elles apparaissent brutalement avec une perte de connaissance.

La première phase est dite tonique, elle se caractérise par une contraction musculaire généralisée accompagnée par une révulsion oculaire. C'est au cours de cette phase qu'une morsure de la langue peut se produire.

La deuxième phase est une phase clonique : apparition de secousses musculaires synchrones brusques et généralisées. Ces secousses vont ensuite progressivement s'espacer et s'atténuer.

La dernière phase est dite résolutive avec un état confusionnel. C'est au cours de cette phase que peut se produire une perte d'urine ou de selles.

- les absences (encore appelées petit mal)

Ce type de crises se rencontre le plus souvent chez les enfants ou les adolescents, elles s'accompagnent d'un arrêt brusque de l'activité avec un regard fixe. Elles sont généralement de courte durée.

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de la survenue de convulsions.

## 2.1.2-Principales causes (1)

- Les causes tumorales :

Les tumeurs cérébrales sont responsables d'environ 10% des crises épileptiques(1).

- Les causes métaboliques :

- hyperglycémies
- hypo ou hypercalcémies
- hypo ou hypernatrémies
- hyperazotémie
- anoxie

- Les causes vasculaires :

- les accidents vasculaires cérébraux
- une malformation vasculaire cérébrale
- une encéphalopathie hypertensive aiguë

- Les causes toxiques :

- l'éthylisme est une cause fréquente de convulsions.

On distingue :

- l'ivresse convulsivante : elle apparaît en cas d'intoxication alcoolique massive
- la crise de sevrage chez l'éthylique chronique : elle apparaît généralement dans les jours qui suivent la dernière prise d'alcool
- l'épilepsie alcoolique : dans le cadre d'éthylisme ancien et massif
  - les médicaments :
- lors d'un sevrage aux benzodiazépines ou aux barbituriques
- avec les antidépresseurs, les neuroleptiques, le lithium, l'isoniazide, la théophylline ou la xylocaïne
  - une intoxication au monoxyde de carbone
  - l'utilisation de stupéfiants tels que la cocaïne

- Les causes infectieuses :

- abcès au niveau du cerveau
- méningite

- Les causes traumatiques :

- hématome sous dural
- traumatisme crânien : des crises épileptiques peuvent survenir dans les trois ans qui

suivent un traumatisme crânien.

- Autres causes :

- épilepsie idiopathique
- stimulation visuelle (notamment par la télévision, les jeux vidéo, les stroboscopes).

### 2.1.3-Recherche étiologique d'une première crise(2)

Elle repose dans un premier temps sur :

- un interrogatoire précis du patient :

- sur ses antécédents personnels médicaux, chirurgicaux
- sur des antécédents familiaux d'épilepsie
- sur l'existence de facteurs favorisant la survenue de crises épileptiques : médicaments, sevrages, alcool, traumatisme crânien récent

puis sur :

- un examen clinique complet :

- présence de fièvre et/ou de signes méningés
- état d'hydratation du patient
- recherche de signes neurologiques
- présence d'une hypertension artérielle ou d'une hypertension intracrânienne

□ des examens biologiques :

- numération de formule sanguine, plaquettes, TP, TCA
- ionogramme
- glycémie, calcémie, phosphorémie, ammoniémie
- alcoolémie
- recherche de stupéfiants
- dosages de médicaments
- hémoculture, ponction lombaire en cas de fièvre

Certains examens permettent de confirmer une hypothèse diagnostique :

- radios : elles permettent de vérifier la présence ou l'absence d'un traumatisme crânien
- scanner, IRM permettent de mettre en évidence la présence d'une tumeur
- électroencéphalogramme (EEG)

### 2.1.4-L'électroencéphalogramme(3)

L'appareil permet d'enregistrer l'activité électrique produite en permanence par le cortex.

Pour ce faire, on utilise des électrodes que l'on dispose directement sur le scalp.

-Interprétation :

Elle consiste à identifier les rythmes, leur topographie, leur symétrie dans les deux hémisphères cérébraux ainsi que leur réactivité à différents stimuli.

On appelle *EEG critique* une décharge épileptique sur le cortex et *EEG intercritique* la distance de la crise.

La décharge épileptique se traduit par :

- un aplatissement du tracé
- l'apparition d'éléments paroxystiques
- des pointes ou poly-pointes ou pointes ondes

L'EEG intercritique montre :

- des pointes ou poly-pointes
- un foyer d'ondes lentes localisées ou un ralentissement de l'activité de fond

- Crises partielles

Sur l'EEG critique on peut voir le point de départ de la décharge.

- Crises généralisées

Dans ce cas les anomalies sont bilatérales, symétriques et synchrones au niveau des deux hémisphères cérébraux.

-Limites de l'électroencéphalogramme

L'EEG est un examen qui est pratiqué en surface du scalp, l'activité électrique avant de parvenir aux électrodes se trouve filtrée par le cerveau, les méninges, le liquide céphalorachidien, le crâne et enfin le scalp.

Certaines activités électriques générées en profondeur peuvent donc ne pas être enregistrées au niveau du scalp.

La présence de signes en foyer est évocatrice mais les anomalies électroencéphalographiques ne sont ni constantes ni spécifiques.

De plus de nombreux artéfacts peuvent se produire ; il ne faut donc jamais dissocier l'EEG du contexte clinique.

## 2.2-Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des stimulants psychiques ou thymoanaleptiques utilisés dans le traitement de première intention de la dépression.

Le traitement pharmacologique de la dépression a connu un important développement durant les trois dernières décennies(4). Les antidépresseurs de première génération découverts à la fin des années cinquante (imipraminiques et IMAO) ont vu leur utilisation limitée du fait de leurs effets indésirables, et ce, malgré une action thérapeutique intéressante. L'évolution s'est faite par l'apparition d'antidépresseurs divers présentant moins d'effets indésirables, c'est dans ce contexte qu'est apparue une nouvelle classe d'antidépresseurs, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Le potentiel antidépresseur de ces molécules avait d'abord été attribué au fait qu'elles augmentaient la quantité de monoamines (noradrénaline et sérotonine essentiellement) dans la fente synaptique. Aujourd'hui, les antidépresseurs ne sont plus décrits uniquement comme des traitements de remplacement permettant de restaurer un déficit en neurotransmetteurs, mais plutôt comme des agents amenant le système nerveux central à atteindre des changements adaptatifs de ces récepteurs clés.

### 2.2.1-Classification

#### 2.2.1.1-Antidépresseurs imipraminiques = tricycliques(4)-(5)

Ces antidépresseurs restent les molécules de référence même si leur utilisation est limitée en raison de leurs effets indésirables.

Sur le plan chimique, leur structure est proche de celle des neuroleptiques phénothiaziniques.

Sur le plan pharmacologique, ils interfèrent avec l'activité d'au moins cinq neurotransmetteurs par différents mécanismes, tant au niveau central qu'au niveau périphérique. Ce sont de puissants inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, les amines tertiaires inhibant de façon préférentielle la recapture de la sérotonine et les amines secondaires, celle de la noradrénaline.

Ces molécules agissent de manière plus ou moins marquée sur les récepteurs à l'histamine, à la dopamine et à l'acétylcholine.

Il existe plus d'une dizaine d'imipraminiques commercialisés en France actuellement.

Certaines molécules sont considérées comme apparentées à cette classe car leur structure est proche (LUDIOMIL®) ; un tricyclique est associé à un neuroleptique, la fluphénazine dans MOTIVAL®.

Certains antidépresseurs sont plutôt psychotoniques (désipramine, quinupramine), d'autres plutôt sédatifs (amitriptyline, doxépine, trimipramine, amoxapine et maprotiline), les autres sont dits intermédiaires ou médians.

Le délai d'action des antidépresseurs est de 10 jours à 4 à 6 semaines.

|                     |                 |                      |
|---------------------|-----------------|----------------------|
| Amines tertiaires : | Amitriptyline : | LAROXYL®, ELAVIL®    |
|                     | Clomipramine :  | ANAFRANIL®           |
|                     | Dosulépine :    | PROTHIADEN®          |
|                     | Doxépine :      | QUITAXON®, SINEQUAN® |
|                     | Imipramine :    | TOFRANIL®            |
|                     | Trimipramine :  | SURMONTIL®           |

|                      |                                  |            |
|----------------------|----------------------------------|------------|
| Amines secondaires : | Desipramine :                    | PERTOFRAN® |
|                      | Nortriptyline (+ fluphénazine) : | MOTIVAL®   |

A dater du 30 Juin 1999, la commercialisation de MOTIVAL® a été arrêtée, cette dernière ne répondant plus aux recommandations actuelles relatives au bon usage des psychotropes.

|                |                |           |
|----------------|----------------|-----------|
| Hétérocycles : | Amoxapine :    | DEFANYL®  |
|                | Maprotiline :  | LUDIOMIL® |
|                | Opipramol :    | INSIDON®  |
|                | Quinupramine : | KINUPRIL® |

### 2.2.1.2-Les inhibiteurs des monoamines oxydases, IMAO (6)

En inhibant les monoamines oxydases, enzymes responsables du catabolisme des amines biogènes, les IMAO entraînent une augmentation des catécholamines au niveau synaptique.

Il existe deux formes de monoamines oxydases : la MAO-B qui désamine préférentiellement la phénéthylamine, la benzylamine, la méthylhistamine et la dopamine, et la MAO-A qui désamine surtout la noradrénaline et la sérotonine.

On distingue deux types d'IMAO :

- les IMAO non sélectifs, irréversibles :

iproniazide : MARSILID®

- les inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A :

toloxatone : HUMORYL®

moclobémine : MOCLAMNE®

L'effet antidépresseur des IMAO équivaut à celui des tricycliques mais il est plus inconstant, il se manifeste après une à trois semaines et s'atténue en quelques jours à l'arrêt des IMAO sélectifs, alors que la durée d'action des IMAO irréversibles est très longue (resynthèse lente de la MAO).

Les IMAO irréversibles sont peu prescrits du fait de leurs nombreux effets indésirables et interactions, on leur préfère les IMAO de type A qui sont mieux tolérés.

### 2.2.1.3-Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine = ISRS (7)-(8)

Comme leur nom l'indique, ces composés inhibent de manière sélective la recapture de la sérotonine dans la terminaison nerveuse et montrent une affinité négligeable pour les récepteurs adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques et muscariniques.

Leur efficacité est comparable à celle des antidépresseurs tricycliques, ils sont indiqués dans les états dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et les attaques de panique particulièrement chez des patients ambulatoires.

Les effets indésirables paraissent moindre et l'observance du traitement semble meilleure, ainsi ces médicaments connaissent un réel succès.

La faible toxicité aiguë des ISRS fait de ceux-ci des médicaments relativement sûrs en cas de surdosage dans un but suicidaire.

On compte actuellement 5 spécialités commercialisées en France, qui sont dans l'ordre de leur mise sur le marché:

Fluvoxamine : FLOXYFRAL®

Fluoxétine : PROZAC®

Paroxétine : DEROXAT®

Sertraline : ZOLOFT®

Citalopram : SEROPRAM®

Le citalopram est l'inhibiteur de la recapture de la sérotonine le plus sélectif.

Il est difficile de distinguer les ISRS les uns des autres en terme d'efficacité et d'effets indésirables, seuls la pharmacocinétique et leur métabolisme diffèrent.

#### 2.2.1.4–Les autres antidépresseurs (non imipraminiques, non IMAO) (6)

Classés selon leur mécanisme d'action :

- antidépresseurs sérotoninergiques non ISRS

Tianeptine : STABLON®

- à action dopaminergique prévalente

Amineptine : SURVECTOR®, psychostimulant.

Le SURVECTOR® a été retiré du marché, il était en effet responsable de pharmacodépendance et d'hépatites cholestatiques.

Médifoxamine : CLEDIAL®, anticholinergique.

Une enquête de pharmacovigilance ayant montré le risque de survenue d'atteintes hépatiques, rares mais graves lors de traitement par CLEDIAL®, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, a décidé la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de CLEDIAL® le 2 Juillet 1999.

- à action noradrénergique prévalente

Viloxazine : VIVALAN®, psychostimulant

- à mécanisme d'action non déterminé

Oxaflozane : CONFLICTAN®

Miansérine : ATHYMIL®, anxiolytique et régulateur du sommeil

- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

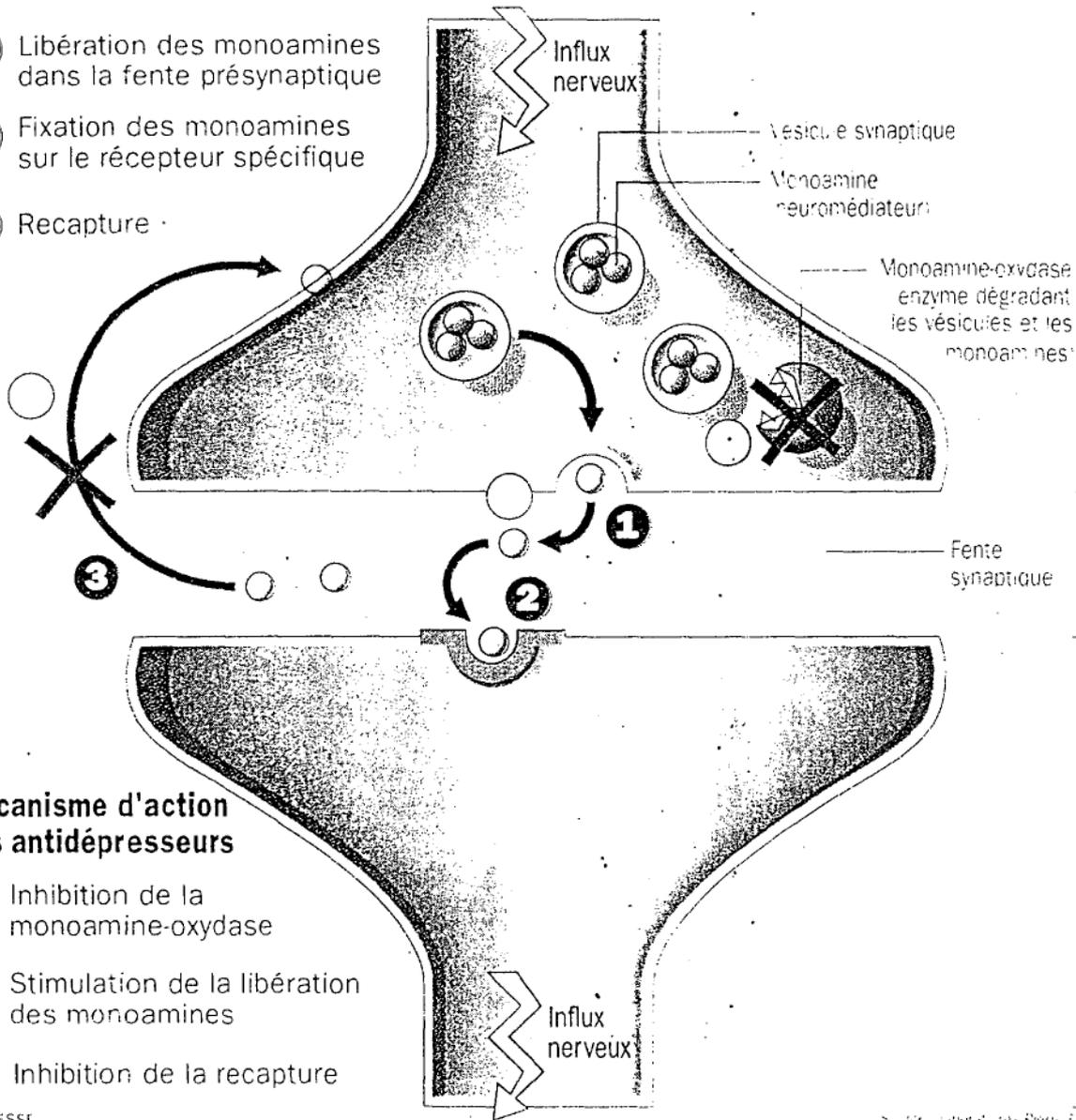
De nombreux résultats obtenus chez les malades ont confirmé que l'efficacité des antidépresseurs est augmentée par une action à la fois sur le système sérotoninergique et le système noradrénergique, ce qui a conduit la synthèse de ces nouvelles molécules capables d'inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Milnacipran : IXEL®

Venlafaxine : EFFEXOR®

# Monoamines et antidépresseurs

- 1** Libération des monoamines dans la fente présynaptique
- 2** Fixation des monoamines sur le récepteur spécifique
- 3** Recapture



## Mécanisme d'action des antidépresseurs

- Inhibition de la monoamine-oxydase
- Stimulation de la libération des monoamines
- Inhibition de la recapture

ART PRESS

Source: Le Moniteur des Pharmacies, 25.04.98

figure 1: Mécanisme d'action des antidépresseurs.  
(Le Moniteur des Pharmacies n°2257 du 25.04.98)

### 2.2.2-Effets indésirables (9)-(5)-(10)

La majorité des effets indésirables est directement en relation avec les propriétés pharmacologiques des antidépresseurs, ceux-ci sont donc prévisibles, ils varient d'une classe à l'autre et d'une molécule à l'autre au sein d'une même classe en fonction des spécificités de chacune (9).

Le traitement par les tricycliques expose à un nombre important d'effets indésirables :

- des effets psychiques dont la plupart sont liés à la dépression :

troubles de la vigilance difficiles à distinguer des troubles symptomatiques des états dépressifs, troubles confusionnels, réactivation de l'anxiété, décompensation délirante, inversion de l'humeur, levée de l'inhibition psychomotrice qui conduit à un risque suicidaire avec les antidépresseurs stimulants.

- des effets atropiniques :

sécheresse buccale par hyposialie, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, troubles dysuriques.

- des effets cardiovasculaires :

ils sont dus à leurs propriétés alpha adréno-lytiques, hypotension orthostatique.

- des effets neurologiques:

tremblements, dysarthrie, tendances vertigineuses, abaissement du seuil épileptogène qui peut conduire à des crises d'épilepsies généralisées.

- autres:

réactions d'hypersensibilité, hépatites cholestatiques, effets antivitaminiques (polynévrites).

L'intoxication aiguë par les imipraminiques est responsable de troubles du rythme et de la conduction cardiaque (effet quinidine like) qui peuvent à tout moment entraîner un arrêt cardiaque.

La clomipramine et la quinipramine comporteraient une moindre toxicité cardiaque.

L'utilisation limitée des IMAO provient de leur difficile maniabilité : en effet, ils peuvent entraîner des troubles tensionnels de type crise hypertensive lors d'association avec les aliments riches en amines (effet tyramine) ou de médicaments sympathomimétiques.

Les effets indésirables sont en général observés en début de traitement et s'estompent à l'amélioration de l'épisode dépressif.

- troubles psychiques à type d'insomnie et d'excitation
- hypotension orthostatique, vertiges, céphalées
- constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, sueurs
- troubles neurologiques : polynévrites, convulsions

Les principaux effets secondaires des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont

- des troubles gastro intestinaux de type nausées, diarrhées, vomissements généralement transitoires.
- des troubles neurologiques : somnolence, tendance à l'insomnie, céphalées, tremblements, irritabilité
- des dysfonctionnements sexuels en particulier l'anorgasmie.

L'effet sérotoninergique s'oppose à une prise de poids entraînant même une légère perte.

Quelques effets indésirables plus rares ont été signalés : réactions allergiques cutanées, hyponatrémie par sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, convulsions, troubles extrapyramidaux.

L'incidence des effets anticholinergiques, de l'hypotension orthostatique et de la sédation est moindre par rapport à celle des antidépresseurs imipraminiques tricycliques. De plus, ils ne présentent pas de cardiotoxicité, ce qui les rend relativement sûrs en cas de surdosage.

Cependant, l'augmentation de l'activité sérotoninergique peut être à l'origine du déclenchement d'un syndrome sérotoninergique surtout lors d'association des ISRS avec des médicaments ayant cette même propriété. Ce syndrome se caractérise par des troubles du comportement (agitation, confusion, coma), des troubles moteurs (hyperréflexie, myoclonies, tremblements, rigidité), des troubles digestifs (diarrhée), des troubles végétatifs (hypo ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs).

Ce syndrome sérotoninergique peut nécessiter une hospitalisation voire entraîner la mort.

De plus, les ISRS sont des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450. Ils sont responsables d'interactions pharmacocinétiques avec les médicaments métabolisés par cette voie, tels les bêta-bloquants, les neuroleptiques, les antidépresseurs imipraminiques tricycliques.

Les autres antidépresseurs (non IMAO, non imipraminiques) peuvent tous provoquer des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, sécheresse buccale) et des troubles neuropsychiques (insomnie ou somnolence, asthénie, vertiges, tremblements).

L'incidence de ces effets diminue en général au cours du traitement. Des cas de crises convulsives ont été rapportés chez des patients traités par VIVALAN®.

Des cas exceptionnels d'agranulocytose (1/1300 à 15000 patients) rapportés sous ATHYMIL® obligent les patients traités à un contrôle de l'hémogramme en cas de fièvre ou autres signes d'infection.

Les effets indésirables les plus fréquents avec les IRSNA sont :

- des troubles gastro intestinaux : nausées, constipation, anorexie, sécheresse buccale.
- vertiges, hypersudation, anxiété, bouffées de chaleur, dysurie.

Exceptionnellement, un syndrome sérotoninergique peut être observé en association avec les IMAO.

Il est recommandé de contrôler la pression artérielle des patients traités par EFFEXOR® à doses égales ou supérieures à 200mg/jour car une élévation de la pression artérielle systolique peut être observée.

Quelques cas d'épisodes convulsifs ont été rapportés en cours d'études cliniques chez les patients sous EFFEXOR®.

| Anti dépresseurs          |               |                              |                         |                          |                           |                             |                                |                      |                     |  |
|---------------------------|---------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|--|
| DCI                       | specialités   | doses usuelles<br>en mg/jour | doses max en<br>mg/jour | action sur les<br>amines | sédation<br>effet anti H1 | effets<br>anticholinergique | hypotension<br>blocage alpha 1 | effets<br>cardiaques | crise<br>convulsive |  |
| <b>Tricycliques</b>       |               |                              |                         |                          |                           |                             |                                |                      |                     |  |
| Amitriptyline             | AROXYL-ELAVIL | 25-150                       | 250                     | NE,5HT                   | +++                       | +++                         | +++                            | +++                  | ++                  |  |
| Clomipramine              | ANAFRANIL     | 20-150                       | 300                     | NE,5HT                   | ++                        | +++                         | ++                             | +++                  | +++                 |  |
| Dosulépine                | PROTHIADEN    | 75-150                       | 300                     | NE,5HT                   | ++                        | +++                         | +++                            | +++                  | ++                  |  |
| Doxépine                  | QUITAXON      | 25-100                       | 400                     | NE,5HT                   | +++                       | +++                         | +++                            | ++                   | ++                  |  |
| Imipramine                | TOFRANIL      | 50-150                       | 300                     | NE,5HT                   | ++                        | ++                          | +++                            | +++                  | ++                  |  |
| Maprotiline               | LUDIOMIL      | 50-150                       | 225                     | NE                       | ++                        | ++                          | ++                             | ++                   | +++                 |  |
| Trinipramine              | SURMONTIL     | 50-100                       | 400                     | NE,5HT                   | +++                       | +++                         | ++                             | +++                  | ++                  |  |
| <b>ISRS</b>               |               |                              |                         |                          |                           |                             |                                |                      |                     |  |
| Citalopram                | SEROPRAM      | 20-40                        | 60                      | 5HT                      | 0/+                       | 0                           | 0                              | 0                    | 0                   |  |
| Fluoxétine                | PROZAC        | 20                           | 60                      | 5HT                      | 0/+                       | 0                           | 0                              | 0                    | 0/+                 |  |
| Fluvoxamine               | FLOXYFRAL     | 100-200                      | 300                     | 5HT                      | 0/+                       | 0/+                         | 0                              | 0                    | 0                   |  |
| Paroxétine                | DEROXAT       | 20                           | 60                      | 5HT                      | 0/+                       | 0/+                         | 0                              | 0                    | 0                   |  |
| Sertraline                | ZOLOFT        | 100-150                      | 200                     | 5HT                      | 0/+                       | 0                           | 0                              | 0                    | 0                   |  |
| <b>IMAO A</b>             |               |                              |                         |                          |                           |                             |                                |                      |                     |  |
| Moclobémine               | MOCLAMINE     | 300-450                      | 600                     | NA,5HT                   | 0                         | 0                           | 0/+                            | 0/+                  | 0                   |  |
| Tolonatone                | HUMORYL       | 600                          | -                       | NA,5HT                   | 0                         | 0                           | 0/+                            | 0/+                  | 0                   |  |
| <b>IMAO non sélectifs</b> |               |                              |                         |                          |                           |                             |                                |                      |                     |  |
| Iproniazide               | MARSILID      | 25-50                        | 150                     | A,NA,5HT,DA              | 0                         | 0                           | ++                             | 0/+                  | 0                   |  |
| <b>Autres</b>             |               |                              |                         |                          |                           |                             |                                |                      |                     |  |
| Tianeptine                | STABLON       | 25-37,5                      | 37,5                    | 5HT                      | 0                         | 0/+                         | 0                              | 0                    | 0                   |  |
| viloxazine                | VIVALAN       | 300                          | 600                     | NA                       | 0                         | 0                           | 0                              | +                    | ++                  |  |
| oxaflozane                | CONFLICTAN    | 15-30                        | -                       | 5HT                      | +                         | 0                           | +                              | 0                    | 0                   |  |
| miansérine                | ATHYMIL       | 30                           | 90                      | ?                        | 0/+                       | 0/+                         | +                              | 0                    | +                   |  |
| <b>IRSNA</b>              |               |                              |                         |                          |                           |                             |                                |                      |                     |  |
| Milnacipran               | IXEL          | 100                          | -                       | 5HT,NA                   | 0                         | 0                           | 0                              | +                    | ?                   |  |
| venlafaxine               | EFFEXOR       | 75-150                       | 350                     | 5HT,NA                   | 0                         | 0                           | 0                              | +                    | +                   |  |

Tableau 1 : Antidépresseurs, doses usuelles, doses maximales, effets indésirables ( 10 )  
 (NE=NA=norépinéphrine=noradrénaline ; 5-HT=5 hydroxytryptamine=sérotinine ; DA=dopamine ; A=adrénaline)

## 2.3-Mécanisme épileptogène des antidépresseurs

Les antidépresseurs sont responsables de divers effets sur le système nerveux central, et notamment d'un abaissement du seuil épileptogène avec la possibilité de survenue de crises convulsives.

La fréquence des convulsions lors de l'utilisation des antidépresseurs est faible, de 0,5 à 1% (12).

L'incidence des convulsions rapportées varie d'une étude à l'autre selon les conditions expérimentales.

Dans l'étude de Wroblenski et al.(13), 19% de convulsions ont été rapportées lors de traitements par antidépresseurs tricycliques chez 75 patients à haut risque alors que la fréquence des convulsions causées par les antidépresseurs est de moins de 0,1% chez des patients sans aucun facteur précipitant, d'après l'étude de Jick et al.(16 cas sur 42000 patients) (14).

Un facteur déterminant dans ce phénomène est la présence de prédispositions individuelles.

On peut distinguer les facteurs prédisposants primaires et secondaires (tableau I):

| <b>Facteurs primaires</b>            | <b>Facteurs secondaires</b>        |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Antécédents de convulsions           | Anomalies de EEG                   |
| Antécédents familiaux de convulsions | Tumeurs cérébrales                 |
| Retards mentaux                      | Traumatisme crânien                |
| Personnes âgées                      | Démence secondaire                 |
| Démence primaire                     | Troubles vasculaires cérébraux     |
|                                      | Thérapie électroconvulsivante      |
|                                      | Polymédication                     |
|                                      | Surdosage ou sevrage médicamenteux |

Tableau II : Facteurs prédisposant aux convulsions (15)

La posologie des antidépresseurs ainsi que leur propre potentiel épileptogène sont aussi à prendre en considération.

Les convulsions apparaissent le plus souvent en début de traitement, après un ajustement posologique ou lors d'un surdosage. On ne sait pas si un traitement prolongé par antidépresseurs pourrait augmenter le risque convulsif. Le potentiel épileptogène est différent selon les classes d'antidépresseurs ces derniers ayant chacun des propriétés pharmacodynamiques différentes ce qui implique des neurotransmetteurs différents.

Le risque de crises convulsives est bien connu pour les antidépresseurs tricycliques. Des convulsions ont été rapportées pour des doses thérapeutiques comme pour des surdosages avec semble-t-il une relation dose-effet.

La fréquence d'apparition de convulsions est de 1% (14), elle augmente à 4% en cas de surdosage (7). Il semblerait qu'au sein de la même classe, certaines molécules aient un potentiel épiléptogène plus élevé : maprotiline et clomipramine.(10).

Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) semblent à doses thérapeutiques être moins souvent responsables de crises convulsives et auraient même plutôt un effet anticonvulsivant.

Les crises survenues sous IMAO seraient en fait un symptôme de la crise hypertensive provoquée par l'ingestion au cours du traitement par IMAO d'aliments riches en tyramine. Elles pourraient être aussi un des symptômes survenant au cours d'un syndrome sérotoninergique.(15)

En ce qui concerne les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, il a été montré que comme les antidépresseurs tricycliques, ils possèdent un effet stabilisant de membrane(16), et donc sont susceptibles de provoquer un abaissement du seuil épiléptogène ainsi que des troubles de la conduction et du rythme.

Cependant, les études de prémarketing de la fluoxétine montrent une incidence plus faible qu'avec les imipraminiques, environ 0,2% (17).

Chez l'homme, on pensait au départ que la fluoxétine avait peu d'effets sur le seuil épiléptogène(21) et que son potentiel à provoquer des crises convulsives, apparaissait seulement pour de fortes doses.

Aujourd'hui, des cas de convulsions sous fluoxétine ont été décrits (21).

L'étude de J.HARMANT ET AL (18) montrait que la fluvoxamine était un antidépresseur non ou peu épiléptogène. Cette étude date d'une dizaine d'années, et depuis un certain nombre de cas de convulsions ont été rapportés. En fait, la fréquence de cet effet indésirable pour la fluvoxamine serait de 0,005%.(19)

Une étude chez le rat GEPRs (Genetically Epilepsy-Prone Rats) a montré que la fluoxétine aurait des effets anticonvulsivants chez ce rat.(20).

Aucun cas n'a encore été rapporté avec les nouveaux antidépresseurs par manque de recul sans doute. Toutefois, ces antidépresseurs imposent une surveillance chez les patients épiléptiques.

Pour comprendre le mécanisme épiléptogène des antidépresseurs et l'implication des neurotransmetteurs dans ce phénomène, différentes études ont été réalisées.

En 1993, l'étude d'Amaboeku (22) montre que l'apparition des convulsions sous imipramine chez la souris est dose-dépendante et que l'activation des récepteurs à la noradrénaline serait impliquée dans les convulsions induites par l'imipramine :

La prazosine et la phentolamine (deux antagonistes des récepteurs noradrénergiques) réduisent le nombre de convulsions et la DOPS(DL-thréo-3,4-diOH phénylsérine), précurseur de la noradrénaline potentialise les convulsions chez les souris traitées par l'imipramine.

La sérotonine (5 HT) n'aurait pas d'effets dans l'apparition des convulsions provoquées par l'imipramine.

L'acétylcholine semble protéger les souris des convulsions : la physostigmine (inhibiteur compétitif des cholinestérases) protège les animaux des convulsions et l'atropine (antimuscarinique) antagonise cet effet protecteur et entraîne une augmentation du nombre de souris qui convulsent sous imipramine.

D'après cette étude, seuls les systèmes noradrénergiques et cholinergiques seraient impliqués dans l'apparition de convulsions sous imipramine. La transmission sérotoninergique n'interviendrait pas.

Pourtant, d'autres données chez les animaux montrent que la sérotonine et la noradrénaline fonctionneraient comme des neurotransmetteurs anticonvulsivants(20).

La déplétion de sérotonine et de noradrénaline par la réserpine ne modifie pas le potentiel convulsivant de la désipramine chez le rat (23), il est donc peu probable que la desipramine provoque des convulsions en bloquant la recapture de ces monoamines.

Il s'est aussi avéré qu'une partie de l'effet anticonvulsivant de la carbamazépine serait dû à l'augmentation extracellulaire de la sérotonine.(23)

Le fait que les médicaments qui induisent des convulsions en surdosage aient tous des propriétés antimuscariniques, antihistaminiques et anesthésiques locales a conduit à penser que l'action pharmacodynamique par laquelle les antidépresseurs induisent des convulsions ne revient pas à leur pouvoir de bloquer la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, mais à leurs propriétés anesthésique local, antihistaminique et antimuscarinique (23).

Finalement, le mécanisme d'action des effets convulsivants des antidépresseurs reste encore flou et controversé. On ne sait pas encore si cet effet est dû à l'effet antidépresseur propre ou aux effets secondaires des antidépresseurs et il paraît difficile d'attribuer ce potentiel convulsif à un neurotransmetteur précisément. De plus, on sait que les antidépresseurs auraient aussi des propriétés anticonvulsivantes.

Donc le risque d'apparition de convulsions sous traitement antidépresseur semble plus lié aux patients et à leurs facteurs prédisposants ainsi qu'aux doses d'antidépresseurs et aux médicaments associés.

**ETUDE AUX  
URGENCES MEDICALES  
DU CHU DE GRENOBLE**

### 3. ETUDE AUX URGENCES MEDICALES DU CHU DE GRENOBLE

#### 3.1-Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective sur une durée de six mois consécutifs, réalisée au service des Urgences Médicales de l'hôpital A. Michallon de Grenoble, du six Octobre 1998 au six Avril 1999. Nous nous sommes intéressées à tous les patients entrant aux urgences pour convulsions et/ou avec un traitement antidépresseur.

##### 3.1.1-Recueil des données

Pour mettre en place cette étude, nous avons utilisé un tampon encreur :

|                 |     |     |
|-----------------|-----|-----|
| convulsions     | oui | non |
| antidépresseurs | oui | non |
| lesquels        |     |     |

Ce tampon a été apposé sur les dossiers de tous les patients entrant aux Urgences.

Il a ainsi été rempli en même temps que le dossier des patients, par l'interne ou le médecin responsable.

Ceci a permis d'effectuer un premier tri parmi tous les entrants et de ne conserver que les patients étant admis aux Urgences pour convulsions et/ou avec un traitement antidépresseur.

Nous avons ensuite mis au point une fiche de renseignements pour les patients hospitalisés pour convulsions, en mettant l'accent sur les antécédents épileptiques, le traitement en cours et les facteurs associés favorisant la survenue de crises épileptiques.

### 3.1.2-Fiche d'identification des patients

Elle comprend :

- une identification du patient
- ses antécédents : nous avons plus particulièrement recherché les antécédents d'épilepsie ou de traumatisme récent
- le traitement du patient à son entrée en insistant sur les médicaments antidépresseurs, antiépileptiques, les benzodiazépines et les neuroleptiques c'est-à-dire les médicaments susceptibles de provoquer des convulsions.

Pour chacun des médicaments nous avons essayé d'indiquer la posologie, la date de début du traitement et la date d'arrêt éventuel.

- l'observance du patient vis à vis de son traitement :

Elle a une grande importance notamment chez les patients épileptiques connus ayant un traitement antiépileptique.

- les examens complémentaires :

L'EEG permet d'apporter les éléments électriques évocateurs d'un mécanisme comitial de la crise. La tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de déterminer la présence de lésions, de tumeurs, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de séquelles d'AVC.

- le bilan biologique :

Certains paramètres sont importants dans le risque de survenue de convulsions. Nous avons plus particulièrement recherché les troubles de la glycémie, les hyponatrémies, les états de déshydratation.

Les médicaments antiépileptiques étant pour la plupart des médicaments à marge thérapeutique étroite, nous avons recherché les dosages sanguins. Ceci nous a permis de déterminer les déséquilibres, les sous ou surdosages, les non-observances.

- le sevrage aux benzodiazépines :

C'est un facteur important à prendre en compte puisque une simple réduction de dose peut-être à l'origine de convulsions.

- l'alcool :

Nous avons différencié l'intoxication alcoolique, l'éthylisme chronique et le sevrage alcoolique ; ces trois phénomènes pouvant être responsables de convulsions.

- le diagnostic final éventuellement émis

- le traitement des convulsions

- l'évolution à la sortie des urgences :

hospitalisation ? Retour au domicile ? ...

### 3.1.3-Méthode

Nous nous sommes rendues toutes les semaines au service des urgences, pour consulter les dossiers des patients retenus suite au premier tri effectué au secrétariat.

A partir de là nous avons distingué :

- Les patients ayant un antidépresseur à leur entrée quel que soit leur motif d'hospitalisation.

Nous avons ainsi répertorié les antidépresseurs et les classes d'antidépresseurs prescrits.

- Les patients entrant pour convulsions.

Pour chacun de ces patients, nous nous sommes rendues dans les services d'hospitalisation pour consulter le dossier médical, et ainsi remplir au mieux nos fiches de renseignements.

## 3.2-Résultats

### 3.2.1-Patients entrés aux Urgences

8813 patients ont été admis dans le service des Urgences au cours de cette étude. Parmi ceux-ci, 114 sont entrés pour convulsions, soit 1,3% des entrants.

Parmi ces derniers, 63% étaient des épileptiques connus.

Les convulsions peuvent être d'origines diverses.

Dans cette étude, nous avons retrouvé toutes ces causes (figure 2).

Parfois, une seule cause était responsable de la crise, parfois plusieurs facteurs étaient associés.

### 3.2.2-Patients sous antidépresseurs

Au cours de ces six mois d'étude, 296 patients ont été admis aux Urgences avec dans leur traitement au moins un antidépresseur, ce qui représente 3,4% des entrants.

Parmi ces 296 personnes, 278 avaient un antidépresseur et 9 en avaient deux.

Toutes les intoxications médicamenteuses ont été exclues.

En ce qui concerne la répartition des différentes classes d'antidépresseurs retrouvées (figure 2), deux sont fortement prédominantes:

- Les antidépresseurs sérotoninergiques purs représentent 49,7% soit près de la moitié des antidépresseurs répertoriés.

Dans cette classe on retrouve également une prédominance, en effet, les trois quarts de la classe correspondent seulement à deux molécules : la fluoxétine et la paroxétine.

Les autres molécules ont des pourcentages voisins proches des 3% (tableau III).

- les antidépresseurs imipraminiques représentent eux 19,6% du total.

Deux molécules sont mises en avant : la clomipramine (9,4%) et l'amitriptyline (6,1%). Pour les autres molécules, la répartition est homogène (tableau III).

Ceci correspond en fait à une prédominance des imipraminiques à activité sédatrice et anxiolytique par rapport aux imipraminiques plutôt désinhibiteurs et psychotoniques.

La tianeptine, qui n'appartient à aucune classe, correspond à près de 10% des antidépresseurs répertoriés.

Les nouveaux antidépresseurs actifs à la fois sur la sérotonine et la noradrénaline ne représentent que moins de 4% du total (figure 4). Il sont encore peu prescrits par rapports aux sérotoninergiques purs.

Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) du fait de leurs difficultés de manipulation et de leurs interactions médicamenteuses sont de moins en moins prescrits. Nous avons pu nous en rendre compte, seulement un patient était sous traitement par IMAO (tableau III).

| Antidépresseurs |                | Pourcentage |
|-----------------|----------------|-------------|
| paroxétine      | DEROXAT        | 23,7        |
| fluoxétine      | PROZAC         | 15,9        |
| fluvoxamine     | FLOXYFRAL      | 3,4         |
| sertraline      | ZOLOFT         | 3,4         |
| citalopram      | SEROPRAM       | 3,4         |
| clomipramine    | ANAFRANIL      | 9,5         |
| amitriptyline   | LAROXYL+ELAVIL | 6,1         |
| maprotiline     | LUDIOMIL       | 1           |
| trimipramine    | SURMONTIL      | 1           |
| doxépine        | QUITAXON       | 0,3         |
| dosulépine      | PROTHIADEN     | 0,7         |
| imipramine      | TOFRANIL       | 1           |
| milnacipran     | IXEL           | 1           |
| venlafaxine     | EFFEXOR        | 2,7         |
| amineptine      | SURVECTOR      | 0,7         |
| médifoxamine    | CLEDIAL        | 1           |
| toloxatone      | HUMORYL        | 0,3         |
| tianeptine      | STABLON        | 9,1         |
| miansérine      | ATHYMIL        | 6,7         |
| viloxazine      | VIVALAN        | 1,7         |
| indéterminé     |                | 7,4         |

Tableau III : Répartition des antidépresseurs répertoriés.

Remarque : dans 7,4% des cas, nous n'avons pas pu connaître l'antidépresseur prescrit.

| <i>Classes d'antidépresseurs</i>           | <i>Pourcentages</i> |
|--|---------------------|
| ISRS                                       | 49,7                |
| Imipraminiques                             | 19,6                |
| IRSNA                                      | 3,7                 |
| Dopaminergiques (amineptine, médifoxamine) | 1,7                 |
| IMAO                                       | 0,3                 |
| Tianeptine                                 | 9,1                 |
| Miansérine                                 | 6,8                 |
| Viloxazine                                 | 1,7                 |
| Indéterminés                               | 7,4                 |

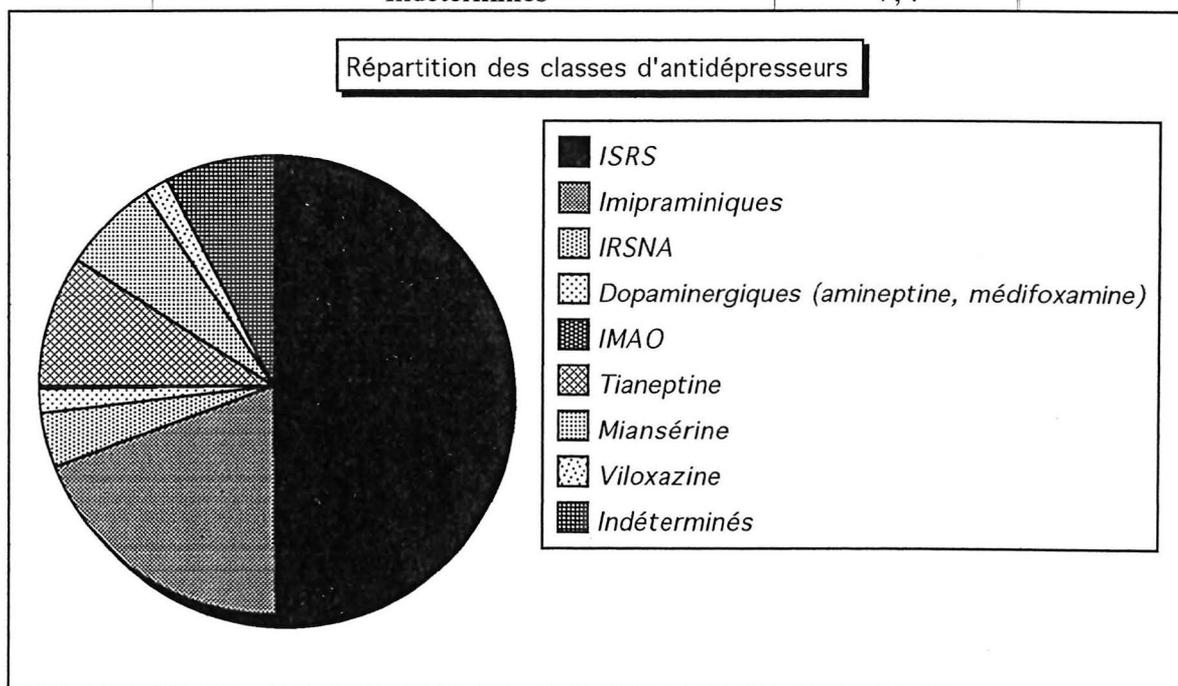


Figure 2 : Répartition des classes d'antidépresseurs répertoriées au cours de ces six mois d'étude.

### 3.2.3-Patients ayant eu des convulsions

114 patients sont entrés aux Urgences Médicales pour convulsions avec des causes très différentes (figure3).

7 patients associaient deux causes de convulsions, alcoolisme et non observance au traitement antiépileptique. Nous ne les avons comptabilisés qu'une fois en conservant la cause la plus probable des convulsions c'est à dire la non observance médicamenteuse.

Dans le détail des causes (paragraphe §3.2.3.1 et §3.2.3.2) nous avons inclus ces 7 patients dans les deux causes possibles.

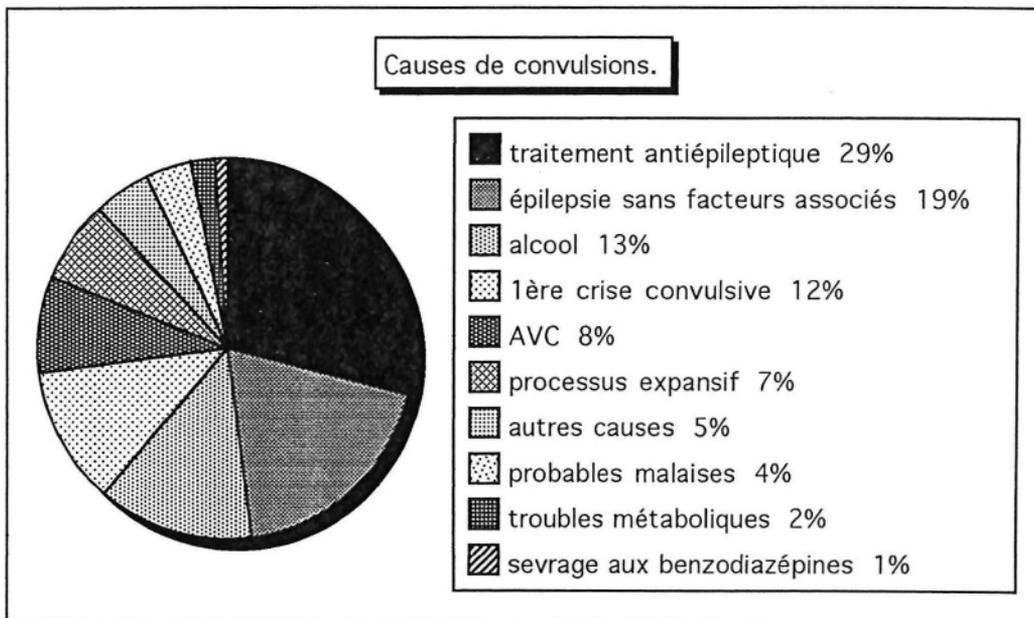


Figure 3 : Principales causes de convulsions retrouvées.

Parmi les patients entrant pour convulsions, 60% étaient des hommes.

45% avaient moins de 40 ans et 35% plus de 60 ans.

### 3.2.3.1-Convulsions et traitement antiépileptique

Le traitement de l'épilepsie passe par la mise en place d'un traitement médicamenteux antiépileptique. Les médicaments antiépileptiques sont pour la plupart des médicaments à marge thérapeutique étroite qui nécessitent donc un suivi particulier et une observance stricte du patient.

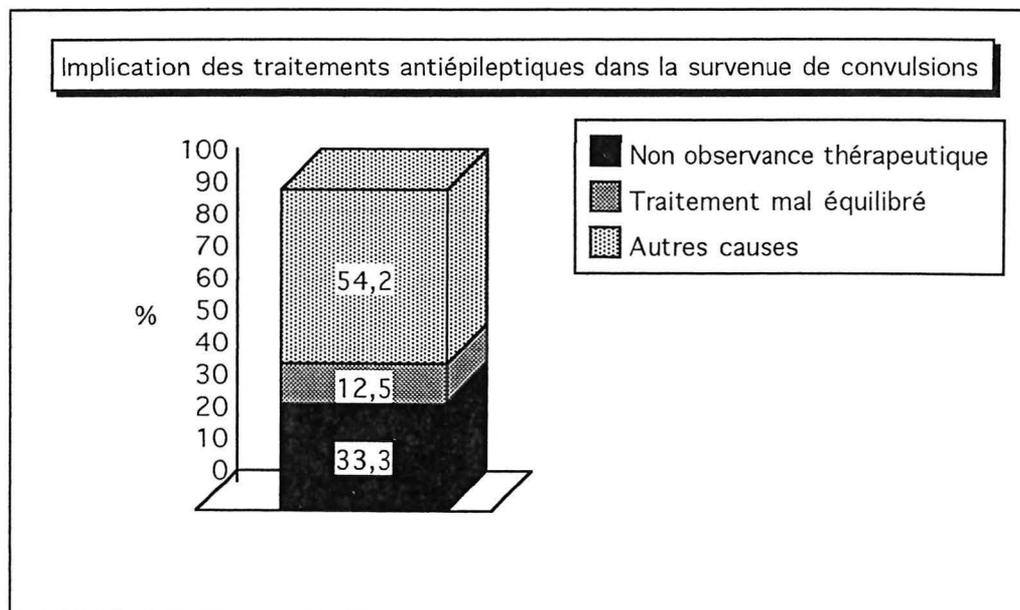
En effet, en dessous de la marge thérapeutique, le médicament sera inefficace ou tout au moins insuffisamment efficace ce qui expose le patient à la récurrence de ses crises.

Si le taux du médicament se trouve au dessus de la zone thérapeutique, ce médicament est en surdosage et expose à la survenue d'effets indésirables.

Au cours de cette étude, nous avons observé que 33 patients sur les 114 entrés pour convulsions, soit près d'un tiers, ont convulsé à cause de leur traitement.

En fait **sur 72 patients épileptiques connus ayant convulsé, 46% ont convulsé à cause de leur traitement** (Figure 4) :

9 patients soit 13% avaient un traitement mal équilibré malgré une bonne observance, et 24 soit 33% avaient convulsé suite à une mauvaise observance médicamenteuse (nous avons relevé soit un arrêt total du traitement, 3 patients sont concernés, soit la plupart du temps un oubli de prise la veille ou le jour de la crise convulsive).



**Figure 4:** implication des traitements antiépileptiques dans la survenue de convulsions chez des épileptiques connus.

Près de 2/3 des patients qui ont convulsé suite à un problème avec leur traitement étaient des hommes. Parmi ces derniers, 76% ont convulsé suite à un non respect de leur prescription de traitement antiépileptique.

Chez les femmes ce chiffre se porte à 67%.

Toutes les tranches d'âge ont été touchées avec tout de même une prédominance chez les sujets jeunes.

| Ages     | Pourcentages |
|----------|--------------|
| <40 ans  | 55%          |
| 40-65ans | 27%          |
| >65ans   | 18%          |

La part de responsabilité de la non observance dans chaque tranche d'âge est la suivante :

- <40 ans : 83%
- 40-65 ans : 78%
- >65 ans : 33%

### 3.2.3.2-Convulsions et alcool

L'alcool est un facteur important dans la survenue de convulsions.

Effectivement dans cette étude, nous avons pu observer que dans 22 cas sur un total de 114 convulsions soit **19,30% des convulsions, la prise d'alcool était responsable (ou en partie seulement) de la survenue de crises.**

Parmi ces 22 patients, 16 étaient connus comme étant épileptiques.

Les hommes sont beaucoup plus concernés par ce phénomène, en effet, sur les 22 patients, 20 étaient des hommes.

Nous avons différencié l'intoxication alcoolique aiguë de l'alcoolisme chronique et du sevrage alcoolique (figure 5, tableau IV):

Pour l'intoxication alcoolique, l'alcoolémie moyenne était de 2,7g/l.

Dans le cas de l'alcoolisme chronique, nous n'avons généralement pas retrouvé de dosages de l'alcoolémie mais plutôt les quantités approximatives d'alcool consommées par jour par les patients.

| <b>Imprégnation alcoolique</b> | <b>nombre</b> | <b>pourcentage</b> |
|--------------------------------|---------------|--------------------|
| intoxication alcoolique aiguë  | 6             | 27                 |
| alcoolisme chronique           | 11            | 50                 |
| sevrage alcoolique             | 5             | 23                 |
| total                          | 22            |                    |

Tableau IV: répartition des différentes conduites alcooliques responsables de convulsions.

L'alcoolisme chronique semble donc le plus souvent impliqué dans la survenue de convulsions. On peut cependant penser que la population alcoolique est surtout représentée par les alcooliques chroniques.

Ainsi, ces résultats sont peu significatifs et le sevrage alcoolique qui apparaît ici comme le facteur le moins prédisposant représente tout de même un risque notable.

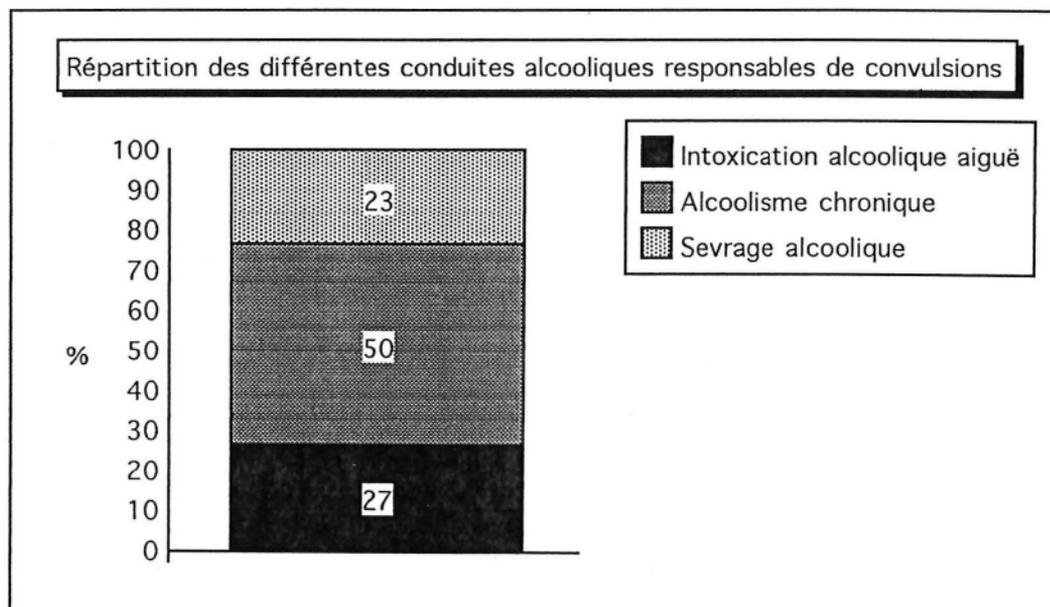


Figure 5: répartition des différentes conduites alcooliques responsables de convulsions.

Parmi les cas de sevrages:

Quatre patients sur les cinq étaient épileptiques connus, deux étaient traités pour leur épilepsie et deux ne l'étaient pas.

- Chez les deux patients épileptiques sous traitements médicamenteux, les patients ont associé deux facteurs de risque : un sevrage alcoolique avec une non observance au traitement antiépileptique.

- Dans un cas, le patient avait déjà fait trois crises en 1990, 96 et 97. Celles-ci sont toutes survenues dans un contexte de sevrage alcoolique. Le patient ne prenait pas de traitement antiépileptique.

En ce qui concerne les intoxications alcooliques :

- quatre crises étaient dues à la consommation importante d'alcool

- une crise a eu lieu dans un contexte associant plusieurs facteurs favorisant la survenue de crises convulsives : prise d'alcool avec des stupéfiants.

- La dernière crise s'est produite chez un patient qui aurait déjà fait des crises non gérées et qui était sous traitement antidépresseur.

### 3.2.3.3-Convulsions chez des épileptiques connus sans facteur déclenchant

**21 cas de convulsions (soit 17% des cas) sont survenus chez des épileptiques connus, sans facteur déclenchant particulier.**

Quinze patients étaient traités pour leur épilepsie. Tous apparemment respectaient leur traitement.

Les quatre patients sans traitement antiépileptique n'ont semble-t-il pas été traités pour ce nouvel épisode convulsif.

Neuf patients sont sortis sans être hospitalisés en service spécialisé. Seulement deux sur les neuf ont eu un EEG (ce dernier confirmant l'origine épileptique de la crise).

Parmi les dix patients hospitalisés, sept avaient un traitement antidépresseur. Nous étudierons leurs cas dans la discussion.

En fait, 53% des patients avaient dans leur traitement des médicaments susceptibles de favoriser les convulsions : antidépresseurs, neuroleptiques, benzodiazépines.

#### 3.2.3.4-Première crise convulsive

**Quatorze patients soit environ 12% sont entrés aux Urgences pour une première crise convulsive sans facteur déclenchant particulier.**

Parmi ces patients, trois avaient un traitement antidépresseur. Nous étudierons leurs cas dans la discussion.

Deux patients sont rapidement sortis de l'hôpital sans traitement de leur épisode convulsif, les EEG effectués aux Urgences étaient normaux.

Un patient est sorti après instauration aux Urgences d'un traitement antiépileptique, son EEG présentait des anomalies.

Onze ont été hospitalisés en service spécialisé.

Huit patients étaient des hommes et six étaient des femmes.

En ce qui concerne la répartition en fonction de l'âge, neuf patients étaient âgés de plus de 59 ans et cinq étaient âgés de moins de 36 ans.

Il a été effectué un EEG chez douze patients sur les quatorze.

#### 3.2.3.5-Convulsions et processus expansifs

Les tumeurs cérébrales seraient responsables d'environ 10% des crises convulsives.

**Au cours de notre étude, nous avons répertorié sur 114 cas de convulsions, 8 cas secondaires à un processus tumoral ou expansif, soit 7%.**

Cinq convulsions ont été provoquées par des tumeurs, une par un méningiome, une suite à une dysplasie osseuse fibreuse opérée et la dernière par un processus expansif nodulaire.

La répartition entre hommes et femmes était voisine : 4 hommes

4 femmes

Un patient était déjà épileptique avant de développer un processus tumoral.

Deux patients présentaient une nouvelle crise dans le cadre d'une épilepsie séquellaire à une tumeur cérébrale.

Cinq patients convulsaient pour la première fois.

Une patiente était sous traitement antidépresseur.

Répartition des convulsions suite à un processus expansif, par tranche d'âge:

| Agés      | Nombre de convulsions |
|-----------|-----------------------|
| < 40 ans  | 3                     |
| 40-60 ans | 1                     |
| > 60 ans  | 4                     |

### 3.2.3.6-Convulsions et accidents vasculaires cérébraux

**Neuf cas de convulsions ont été liés à des problèmes vasculaires, soit un total de 8% des différentes causes de convulsions observées.**

Cinq de ces patients était sous traitement antidépresseur au moment des convulsions (tableau V).

Dans les quatre autres cas, les patients présentaient une épilepsie séquellaire à un AVC plus ou moins ancien.

Sept cas concernaient des femmes et deux cas des hommes.

Les deux tiers des patients ayant convulsé suite à un AVC étaient âgés de plus de 70 ans.

|                       | Sans antidépresseurs | Avec antidépresseurs |
|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Nombre de convulsions | 4                    | 5                    |
| Séquelles AVC         | 4                    | 1                    |

Tableau V: convulsions suite à des séquelles d'AVC chez les patients avec ou sans antidépresseurs.

### 3.2.3.7-Convulsions et troubles métaboliques

#### **Deux patientes ont convulsé suite à des troubles métaboliques.**

Il s'agit de femmes âgées toutes deux de 88 ans.

L'une a convulsé dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë (créatininémie : 212 mmol/l) associée à un refus d'alimentation.

L'autre a convulsé sur une décompensation diabétique (glycémie : 23,4 mmol/l), associée à un syndrome de glissement avec anorexie et adipsie quasi complètes dans les trois jours précédant l'épisode convulsif.

Ces deux personnes avaient un antidépresseur dans leur traitement à leur entrée aux urgences.

### 3.2.3.8-Convulsions et sevrage aux benzodiazépines

Nous avons relevé un cas de sevrage vrai aux benzodiazépines.

Il s'agit d'une jeune femme de 22 ans. Celle-ci a arrêté brutalement un traitement par XANAX® 0,5 (posologie : 1-1-1) une semaine avant la survenue d'une crise d'épilepsie.

Cette patiente n'a pas été hospitalisée. La crise d'épilepsie n'a pas été traitée. Le traitement par XANAX® 0,5 a été réintroduit.

Cette patiente avait aussi dans son traitement un antidépresseur (FLOXYFRAL®).

### 3.2.3.9-Convulsions et antidépresseurs

Parmi les patients entrant aux Urgences pour convulsions, 31 avaient un traitement antidépresseur, ce qui représente 27,2% de ces patients.

| Antidépresseurs |            |             |
|-----------------|------------|-------------|
| DCI             | spécialité | pourcentage |
| paroxétine      | DEROXAT    | 19%         |
| fluoxétine      | PROZAC     | 14%         |
| clomipramine    | ANAFRANIL  | 14%         |
| amitriptyline   | LAROXYL    | 11%         |
| fluvoxamine     | FLOXYFRAL  | 8%          |
| miansérine      | ATHYMIL    | 8%          |
| tianeptine      | STABLON    | 6%          |
| venlafaxine     | EFFEXOR    | 5%          |
| sertraline      | ZOLOFT     | 3%          |
| citalopram      | SEROPRAM   | 3%          |
| viloxazine      | VIVALAN    | 3%          |
| doxépine        | QUITAXON   | 3%          |
| maprotiline     | LUDIOMIL   | 3%          |

Tableau VI: répartition des antidépresseurs chez les patients entrés pour convulsions.

Les patients entrés aux Urgences pour convulsions présentaient dans la majorité des cas, des facteurs associés susceptibles de déclencher des crises épileptiques (Figure 6).

17 patients convulsaient pour la première fois soit un peu plus de la moitié, les autres étaient épileptiques connus ou avaient déjà convulsé au moins une fois auparavant.

Un patient a été hospitalisé quatre fois suite à des convulsions et deux patients deux fois.

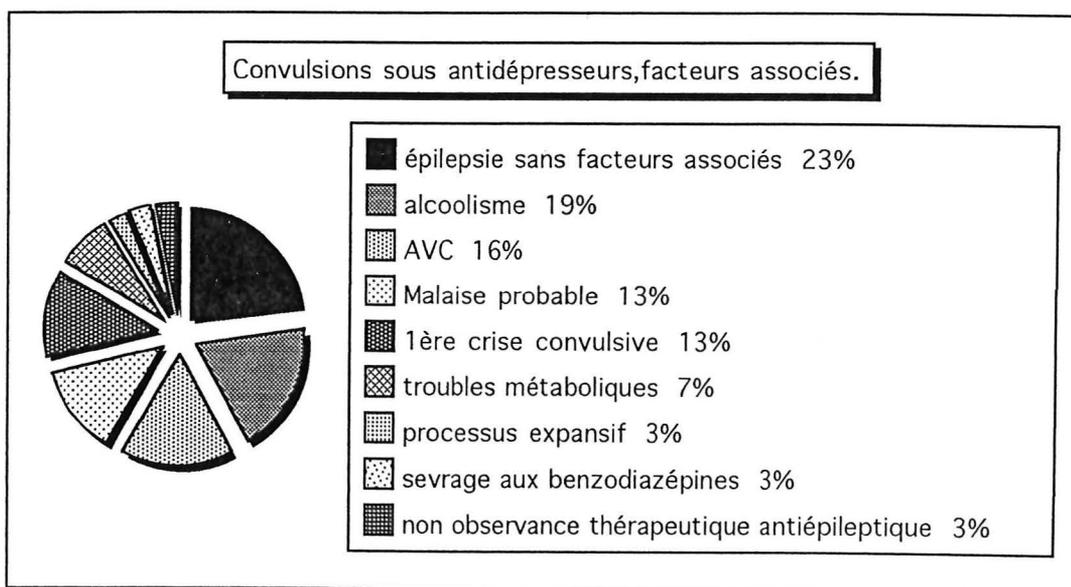
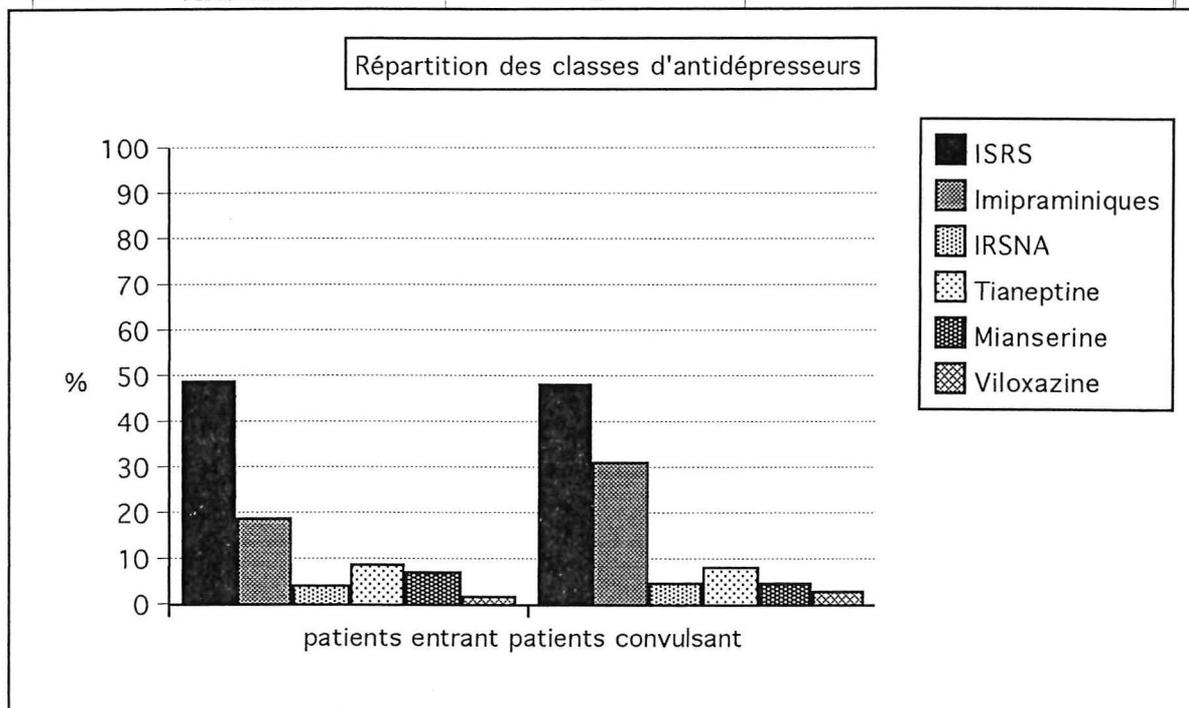


Figure 6: convulsions sous antidépresseurs, facteurs associés.

| classes antidépresseurs | Parmi tous les entrants | Parmi les patients ayant convulsé |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| ISRS                    | 49                      | 48                                |
| Imipraminiques          | 19                      | 31                                |
| IRSNA                   | 4                       | 5                                 |
| Tianeptine              | 9                       | 8                                 |
| Miansérine              | 7                       | 5                                 |
| Viloxazine              | 2                       | 3                                 |



**Figure 7** : comparaison de la répartition des classes d'antidépresseurs chez les patients entrant et chez les patients ayant convulsé.

*-Convulsions dues à l'alcool, chez des patients sous antidépresseur.*

Six patients sont concernés :

- deux ont convulsé dans le cadre de sevrage
- deux ont convulsé suite à une intoxication aiguë
- deux ont convulsé dans le cadre d'un alcoolisme chronique

Tous ces patients étaient des hommes âgés de plus de 40 ans.

- *Convulsions suite à un accident vasculaire cérébral, chez des patients sous antidépresseur.*

5 patients soit 16% des patients sous antidépresseur ont convulsé suite à un AVC.

Parmi ceux-ci 3 étaient des femmes.

Tous étaient âgés de plus de 70 ans.

- *Convulsions chez des patients sous antidépresseur, sans facteurs particuliers mais ayant des antécédents de convulsions.*

Nous avons répertorié sept cas, mais parmi ceux ci, une personne a été hospitalisée quatre fois pour convulsions en cinq mois et comptabilisée à chaque fois.

- *Crise convulsive chez un patient sous antidépresseur suite à un sevrage aux benzodiazépines.*

Le seul cas de sevrage à une benzodiazépine répertorié, s'est produit chez une patiente sous antidépresseur, soit 3% des causes de convulsions sous antidépresseur.

- *Convulsions chez des patients sous antidépresseur suite à un trouble métabolique.*

Nous avons répertorié deux cas au cours de ces six mois d'étude, soit 6% des causes de convulsions sous antidépresseur.

Ces deux cas se sont produits chez des personnes âgées.

-*Première crise convulsive chez des patients sous antidépresseur sans facteur déclenchant.*

Nous avons répertorié trois cas soit environ 10% des convulsions des patients sous antidépresseur.

Parmi ceux-ci deux patients ont été réhospitalisés par la suite pour une nouvelle crise d'épilepsie.

### 3.2.3.10-Autres causes de convulsions

**Six patients sont concernés.** Parmi ceux ci :

- quatre étaient des épileptiques connus :

Une patiente avait déjà présenté deux épisodes convulsifs, mais n'était pas traitée pour cela. Elle a convulsé dans un contexte de poussée hypertensive.

Les trois autres patients avaient un traitement antiépileptique, apparemment respecté : les dosages sanguins des médicaments antiépileptiques se trouvaient tous dans la zone thérapeutique.

Dans le premier cas, la convulsion s'est produite dans le cadre d'un syndrome septique.

Dans le deuxième cas, c'est une grossesse qui a aggravé l'épilepsie d'une patiente.

Enfin dans le dernier cas, c'est une hyperthermie chez une jeune fille qui a provoqué la convulsion.

- Deux patients n'étaient pas épileptiques :

- un jeune homme ayant des antécédents de schizophrénie aurait convulsé suite à un surdosage médicamenteux.

- un jeune homme non épileptique mais ayant d'importants antécédents familiaux (père, mère et frère épileptiques) a fait une première crise déclenchée par une association de facteurs favorisants : manque de sommeil + stroboscope + prise d'alcool (mais l'alcoolémie retrouvée était nulle).

### 3.3-Statistiques

Nos résultats ont été soumis à des tests statistiques.

Tableau de contingence observé :

|                       | Convulsions | Pas de convulsions | Total |
|-----------------------|-------------|--------------------|-------|
| Antidépresseurs       | a=31        | b=265              | 296   |
| Pas d'antidépresseurs | c=83        | d=8434             | 8517  |
| Total                 | 114         | 8699               | 8813  |

#### 3.3.1-Calcul du risque relatif

Soit RR le risque relatif :

RR=risque d'avoir des convulsions sous antidépresseur / risque d'avoir des convulsions sans antidépresseur

$$RR=(31 \div 296) \div (83 \div 8517)=10,7$$

#### 3.3.2-Calcul de l'odds ratio et de son intervalle de confiance

L'odds ratio est encore appelé rapport de cote, il est noté OR.

$$OR=(31 \times 8434) \div (83 \times 265)=11,9$$

L'odds ratio est nettement supérieur à 1 ce qui évoque un effet favorisant du traitement antidépresseur sur l'apparition de convulsions.

Nous avons calculé l'intervalle de confiance de l'odds ratio (IC) par la méthode du logarithme :

$$IC=e^{\ln(11,9) \pm 1,96 \times \text{racine}((1 \div a) + (1 \div b) + (1 \div c) + (1 \div d))}$$

a, b, c, d sont les effectifs du tableau de contingence.

1,96 est le fractile de la loi normale centrée réduite pour un niveau de confiance de 95%

$$IC=(7,75;18,25)$$

Avec un risque d'erreur inférieur ou égal à 5%, l'exposition aux antidépresseurs est associée à une augmentation de survenue de convulsions (l'intervalle de confiance de l'odds ratio n'inclut pas 1).

On peut donc conclure à une association entre le traitement par un antidépresseur et la survenue de convulsions (la relation n'étant pas forcément causale).

### 3.3.3-Test du $\chi^2$

Ce test permet de montrer l'indépendance ou la dépendance entre deux critères, dans notre étude, de rechercher les effets des antidépresseurs sur la survenue de convulsions.

Tableau de contingence théorique :

|                       | Convulsions | Pas de convulsions | Total |
|-----------------------|-------------|--------------------|-------|
| Antidépresseurs       | 3,83        | 292,17             | 296   |
| Pas d'antidépresseurs | 110,17      | 8406,83            | 8517  |
| Total                 | 114         | 8699               | 8813  |

Le test du  $\chi^2$  ne peut être effectué que dans le cas où chaque effectif est supérieur à 5.

**Le nombre de convulsions et le nombre de patients sous antidépresseurs représentent une part trop faible du nombre total d'entrées aux Urgences durant ces six mois d'étude.**

L'intérêt des statistiques est limité dans cette étude car, comme nous allons l'étudier dans la discussion, dans chaque cas de convulsions sous antidépresseurs, la responsabilité de ceux-ci dans la survenue des convulsions est discutable. Nous nous sommes donc contentées de ces calculs statistiques et nous avons davantage insisté sur l'imputabilité des antidépresseurs dans chacun des cas de convulsions.

## 3.4-Discussion

### 3.4.1-Recueil des données

Les fiches des patients entrant pour convulsions ont été remplies en temps normal au cours de cette étude.

Le tampon apposé sur les dossiers n'a pas toujours été rempli, les dossiers n'ont donc pas toujours été mis de côté. Plusieurs dossiers de convulsions ou d'antidépresseurs ont certainement échappé à l'étude malgré le "repêchage" de certains d'entre eux dans les services des Urgences et de Neurologie.

Concernant les patients entrés aux Urgences avec un antidépresseur dans leur traitement, nous avons utilisé le tampon apposé sur chaque dossier des entrants.

Le tampon n'ayant pas toujours été correctement rempli (c'est à dire que le patient avait un antidépresseur mais le nom de ce dernier n'était pas renseigné), nous avons consulté, pour les patients sortis, le dossier des Urgences et, pour les patients hospitalisés, le dossier médical.

Dans un certain nombre de cas nous n'avons pu obtenir ce renseignement. Nous avons alors classé le patient dans "antidépresseur indéterminé".

Concernant les patients entrés aux Urgences pour convulsions, la saisie des renseignements a été faite à l'aide du dossier des Urgences.

En cas d'hospitalisation, elle a été complétée avec le dossier médical et infirmier du service d'hospitalisation.

- Parmi les dossiers de patients retenus au secrétariat, les tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse ayant entraîné des convulsions ont été exclues de l'étude.
- Les traitements des patients à leur entrée étaient bien renseignés. Les voies d'administration et les posologies étaient indiquées dans le dossier médical, les modifications effectuées au cours de l'hospitalisation et notamment les éventuels arrêts de traitements antidépresseurs, notifiés dans le dossier infirmier. Les dates de début de traitement étaient souvent inconnues. Mais apparemment elles étaient notées lorsque les médicaments avaient été introduits dans les mois précédant l'épisode convulsif. Les traitements et leur modification n'apparaissaient pas souvent dans les dossiers médicaux, notamment lorsqu'ils ne semblaient pas impliqués directement dans la cause d'hospitalisation.

Nous avons parfois rencontré des discordances entre les dossiers médicaux des différents services.

- Les examens (EEG, TDM) étaient réalisés le jour ou le lendemain de la crise. Ces examens n'étaient pas systématiquement effectués, notamment chez les patients épileptiques connus.
- En ce qui concerne le bilan biologique, nous n'avons relevé que les anomalies.  
Nous avons cependant noté tous les dosages sanguins des médicaments antiépileptiques, ceux-ci étant systématiquement effectués lors de convulsions chez un épileptique connu et traité.

### 3.4.2-Patients sous antidépresseurs

Parmi les patients entrés aux Urgences au cours de l'étude, environ 3% étaient sous antidépresseurs, soit 296 dossiers sur 8813 entrées. Toutes les intoxications volontaires ont été exclues et quelques dossiers ont sans doute été oubliés.

L'échantillon des patients entrés aux Urgences avec un antidépresseur nous paraît tout de même être un bon reflet des prescriptions dans la population générale, du point de vue de la répartition des classes.

En ce qui concerne la répartition des différentes classes, on note une majorité de prescriptions d'ISRS. En effet, à eux seuls ils représentent près de la moitié des prescriptions d'antidépresseurs et au sein de cette classe, DEROXAT® et PROZAC® sont largement plus prescrits.

Le PROZAC® bénéficie d'un phénomène de mode depuis sa mise sur le marché : une information importante auprès du grand public a été réalisée (plusieurs livres lui ont été consacrés, cette molécule a été présentée comme la "pilule du bonheur").

Bien que le DEROXAT® ait été moins médiatisé, il arrive en tête des prescriptions d'antidépresseurs.

Ils sont tous deux indiqués dans le traitement des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) contrairement au ZOLOFT® et au SEROPRAM®, ceci ne justifie tout de même pas leur succès.

L'intérêt des ISRS réside aussi dans le fait qu'ils ne nécessitent qu'une prise unique quotidienne, facilitant ainsi l'observance.

Les antidépresseurs tricycliques restent encore largement prescrits, ils sont en effet indiqués dans toutes les formes de dépression et restent une alternative de choix en cas d'échec au traitement par les ISRS. Le plus souvent, leur action sédatrice et anxiolytique est recherchée.

Ainsi le LAROXYL® et l'ANAFRANIL® sont les tricycliques les plus prescrits.

Dans cette étude le STABLON® se place en quatrième position des prescriptions. Nous avons remarqué que cet antidépresseur était une alternative aux traitements antidépresseurs après apparition d'effets indésirables. Son profil d'effets indésirables paraît intéressant et son mode d'action diffère de tous les autres antidépresseurs.

L'ATHYMIL® doit son succès à son activité sédatrice intéressante dans les troubles du sommeil.

Les nouvelles molécules, IRSNA ne sont pas encore très employées, l'efficacité ne semble pas meilleure et les prescripteurs hésitent encore étant donné le manque de recul sur les effets indésirables de ces médicaments.

Les IMAO ne sont prescrits que chez les patients résistants aux autres traitements, du fait de leur difficulté de manipulation.

3% des patients sous antidépresseurs étaient traités par deux antidépresseurs, cette association ne nous semble en aucun cas justifiée. Aucune étude n'a prouvé l'augmentation de l'efficacité d'une telle association, par contre les effets indésirables sont majorés.

### 3.4.3-Patients ayant convulsé

#### 3.4.3.1-Convulsions et traitement antiépileptique

Près de la moitié des patients épileptiques connus ont convulsé suite à une mauvaise prise en charge de leur traitement et 70% de ceux-ci ont convulsé suite à un non respect de leur traitement, ce qui est énorme.

Les non observances ont été détectées après discussion avec les patients et ont pu être confirmées par les dosages sanguins des médicaments.

Chez les personnes âgées, les non observances étaient moins importantes. On peut expliquer cela par le fait qu'étant polymédicamentées, elles consultent plus régulièrement leur médecin et de ce fait ont un meilleur suivi.

Les patients de moins de 40 ans sont les plus concernés par la non observance. Dans cette étude, 60% des patients de moins de 40 ans qui ont convulsé à cause de leur traitement n'avaient pas respecté leur prescription.

Au vu de ces chiffres, il est important afin de réduire ces taux, d'insister auprès des patients lors de l'instauration d'un traitement et lors de la délivrance en officine, sur la nécessité d'une observance rigoureuse et d'un suivi régulier notamment par des dosages sanguins des antiépileptiques.

### 3.4.3.2-Convulsions et alcool

Les résultats montrent que l'alcool est au moins en partie responsable de près de 20% des crises convulsives de cette étude. C'est une importante part de responsabilité.

Au cours de cette étude la distinction entre les trois catégories (intoxication alcoolique aiguë, sevrage et alcoolisme chronique) n'a pas toujours été évidente à faire notamment en ce qui concerne les alcoolismes chroniques et les sevrages alcooliques. En effet, chez un alcoolique chronique sévère une alcoolémie supérieure à la normale peut aussi correspondre à un sevrage chez ce patient.

Nous avons retenu deux patients qui étaient considérés comme alcooliques chroniques bien que leur alcoolémie soit nulle, celle-ci a dû être réalisée à distance de l'épisode convulsif.

Le problème de convulsions dans le cadre de l'alcoolisme est cependant complexe, les patients concernés étant eux mêmes complexes et fragilisés.

Il est impossible de supprimer ces convulsions tant que le problème d'alcoolisme n'est pas réglé et par la même les problèmes sous jacents.

Ce phénomène est encore plus complexe lorsque les crises surviennent dans le cadre des sevrages. Il faut dans ce cas que le sevrage soit effectué en milieu spécialisé pour assurer une meilleure surveillance.

### 3.4.3.3-Première crise convulsive

Parmi les quatorze patients hospitalisés suite à un premier épisode convulsif sans facteur déclenchant particulier, trois avaient un traitement antidépresseur.

Parmi ces trois patients, deux avaient dans leur traitement une association de médicaments potentiellement épileptogènes.

Nous étudierons les cas de ces trois patients dans le paragraphe suivant.

### 3.4.4-Convulsions et antidépresseurs

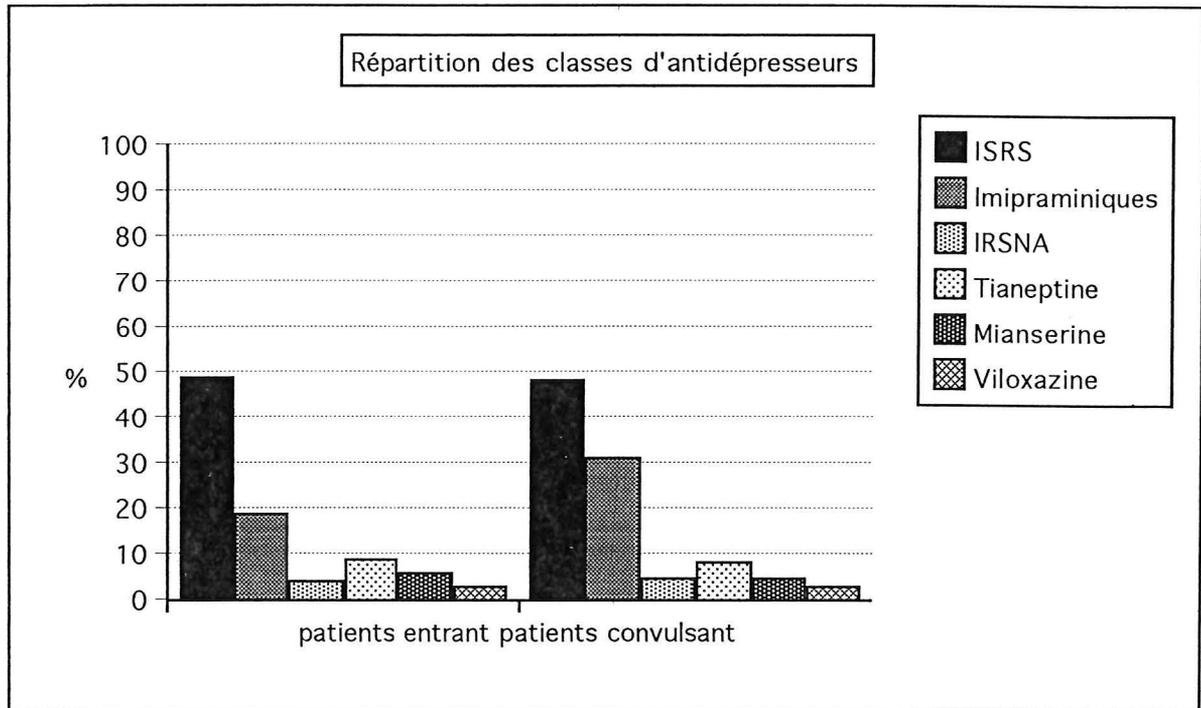


Figure 8 : comparaison de la répartition des classes d'antidépresseurs chez les patients entrant et chez les patients ayant convulsé.

La répartition des classes d'antidépresseurs répertoriés (figure 8) chez les patients entrés pour convulsions est proche de la répartition de ces mêmes classes chez les patients entrés aux Urgences avec un traitement antidépresseur.

Il faut cependant noter que les imipraminiques représentent une part plus importante chez les patients entrés pour convulsions.

Les ISRS représentent près de la moitié des antidépresseurs répertoriés, chez les patients entrés pour convulsions. Ce sont aussi les plus prescrits actuellement. Ils représentent près de 50% des antidépresseurs chez les patients entrés aux Urgences.

Nous n'avons pas vu de cas de convulsions sous IMAO, SURVECTOR® et CLEDIAL®.

Les IMAO sont actuellement très peu utilisés.

SURVECTOR® et CLEDIAL® sont aujourd'hui retirés du marché, mais ne l'étaient pas encore au moment de cette étude.

Dans l'étude de chacun des cas de convulsions survenues sous antidépresseur, nous allons comprendre quelle est effectivement la part de responsabilité de ces médicaments dans la survenue des crises.

En ce qui concerne les posologies d'antidépresseurs, un seul patient était en surdosage.

Chez les personnes âgées, toutes les posologies d'antidépresseurs étaient adaptées.

Cinq patients avaient deux antidépresseurs dans leur traitement au moment de leur hospitalisation :

- un tétracyclique+un imipraminique sédatif (ATHYMIL®/LAROXYL®)
- un imipraminique+un ISRS (LAROXYL®/FLOXYFRAL®)
- un IRSNA+un tétracyclique (EFFEXOR®/ATHYMIL®)
- un imipraminique intermédiaire+un imipraminique sédatif (ANAFRANIL®/QUITAXON®)
- un ISRS+un tétracyclique (PROZAC®/ATHYMIL®)

L'association d'un ISRS avec un imipraminique nécessite une surveillance particulière, en effet, elle est responsable d'une augmentation des taux plasmatiques des deux antidépresseurs par inhibition enzymatique avec augmentation des effets indésirables notamment du risque de convulsions.

L'association de deux imipraminiques majore les effets secondaires et par la même le risque de crises convulsives. On peut s'interroger sur l'intérêt d'une telle association.

**Douze patients soit un peu plus de la moitié des patients ayant convulsé sous antidépresseurs, associaient au moins deux médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène. Parmi ceux-ci, cinq étaient déjà épiléptiques.**

**Les patients épiléptiques sont des sujets à risque, chez qui de tels traitements nécessitent une surveillance toute particulière, une association de deux antidépresseurs ne semble donc pas justifiée dans ces cas là.**

### 3.4.4.1- Convulsions sans facteur déclenchant chez des épileptiques connus

Patient : Femme

Age : 79 ans

cas n°1

Antécédents: épilepsie suite à la mise en route d'un traitement antidépresseur par ANAFRANIL

Traitement à l'entrée: hospitalisation le 23.12.1998

| traitement   | posologie | début | fin      |
|--------------|-----------|-------|----------|
| EFFEXOR 50   | 1-1/2-0   | ?     | 24.12.98 |
| ATHYMIL 30   | 0-0-1     | ?     | NA       |
| STILNOX      | 0-0-1     | ?     | NA       |
| XANAX 0,5    | 1-1-0     | ?     | NA       |
| DEPAMIDE 300 | 0-1-0     | ?     | NA       |

Observance thérapeutique :

Examens : EEG:tracé dans les limites de la normale le 24.12.98  
TDM:absence d'anomalies

Bilan biologique : rien à signaler

Diagnostic final : crise d'épilepsie sous EFFEXOR

Traitement des convulsions : RIVOTRIL en intra-musculaire

Observations diverses : pas de prise d'alcool  
la patiente n'a pas été hospitalisée

Imputabilité : EFFEXOR : C1S2  
ATHYMIL : C1S2

Cas n°:1

La patiente âgée de 79 ans est hospitalisée pour crise d'épilepsie associée à une logorrhée et de l'agitation.

Cette patiente avait déjà convulsé suite à la mise en route d'un traitement par ANAFRANIL®.

A son entrée, elle est traitée par deux antidépresseurs :

EFFEXOR® 50 : posologie 1-1/2-0 soit 75 mg/jour

ATHYMIL® 30 : posologie 0-0-1 soit 30 mg /jour

Les posologies sont correctement adaptées, mais l'association des deux antidépresseurs n'est pas justifiée et ce d'autant plus que la patiente avait déjà convulsé sous ANAFRANIL®.

A son entrée seul l'EFFEXOR® a été arrêté, et la crise a été traitée par RIVOTRIL®.

La TDM n'a pas retrouvé d'anomalies et l'EEG le lendemain de la crise était dans les limites de la normale.

La patiente est rentrée chez elle et n'a apparemment pas reconvulsé dans les mois qui ont suivi.

**L'imputabilité de l'EFFEXOR® reste douteuse**, bien que l'évènement n'ait pas récidivé après l'arrêt de celui-ci.

Nous n'avons pas su depuis combien de temps la patiente avait ce traitement.

**L'imputabilité de l'ATHYMIL® est aussi douteuse** : bien que ce médicament soit un facteur favorisant bien validé de convulsions, il faut tenir compte du fait qu'il n'a pas été arrêté et que l'évènement n'a pas récidivé.

Patient : femme

Age : 83 ans

cas n°2

Antécédents: épilepsie  
démence  
diabète  
prothèse au genou gauche

Traitement à l'entrée : hospitalisation le 04.01.99

| traitement      | posologie   | début | fin |
|-----------------|-------------|-------|-----|
| PROZAC SOL      | 1-0-0       | ?     | NA  |
| TEGRETOL LP 400 | 1-0-0       | ?     | NA  |
| TEGRETOL LP 200 | 0-0-1       | ?     | NA  |
| DIPIPERON       | 1/2-1/2-1/2 | ?     | NA  |
| ATARAX 100      | 0-0-1/2     | ?     | NA  |
| EQUANIL         | 1 si besoin | ?     | NA  |
| FORLAX          | 2 par jour  | ?     | NA  |
| TELFAST         | 0-0-1       | ?     | NA  |
| VEINAMITOL      | 1-0-0       | ?     | NA  |

Observance thérapeutique :

Examens : EEG : tracé désorganisé et ralenti sans décharges paroxystiques

Bilan biologique : tégrétolémie:5,8mg/l  
glycémie:7,4 mmol/l  
kaliémie:5,3 mmol/l

Diagnostic final : nouvelle crise chez une patiente présentant des crises à répétition.

Traitement des convulsions : une ampoule de RIVOTRIL en intraveineuse en cas de nouvelle crise.

Observations diverses : la patiente n'a pas été hospitalisée suite à cet événement.

Imputabilité : PROZAC : C1S1

## Cas n°2

Cette patiente âgée de 83 ans a présenté des crises convulsives à répétition aux Urgences, qui ont régressé après traitement par RIVOTRIL®.

L'origine de ces crises est inconnue.

Son épilepsie est traitée par TEGRETOL®LP400 (1-0-0) et TEGRETOL®LP200 (0-0-1), la tégrétolémie à son entrée était normale (5,8 mg/l).

Son traitement d'entrée n'a pas été modifié. Il faut noter que cette patiente a dans son traitement un neuroleptique à faible posologie (DIPIPERON® : 1/2-1/2-1/2).

On peut remarquer que cette patiente n'est pas traitée pour son diabète et qu'elle présente une légère hyperglycémie à son entrée.

Elle présente également une hyperkaliémie (5,3 mmol/l).

La patiente n'a pas été hospitalisée en service spécialisé.

**L'imputabilité du PROZAC® est donc douteuse dans la survenue de ces crises.**

Patient : femme

Age : 49 ans

cas n°3

Antécédents : épilepsie depuis 10 ans  
asthme  
syndrome dépressif  
cholecystectomie, ovariectomie, hystérectomie

Traitement à l'entrée : entrée le 30.11.98

| traitement   | posologie         | début | fin |
|--------------|-------------------|-------|-----|
| ANAFRANIL 10 | 0-0-1             | ?     | NA  |
| QUITAXON 50  | 1-0-0             | ?     | NA  |
| TRANXENE 50  | 1-0-1             | ?     | NA  |
| HALDOL 0,5%  | 10gttes-0-10gttes | ?     | NA  |
| GARDENAL 100 | 1-0-0             | ?     | NA  |
| BECOTIDE 250 |                   | ?     | NA  |
| VENTOLINE    |                   | ?     | NA  |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : pas EEG ni de TDM effectués

Bilan biologique : gardénalémie : 22,2mg/l  
kaliémie : 3,4meq légère hypokaliémie

Diagnostic final : crise d'épilepsie généralisée

Traitement des convulsions : pas de traitement mis en place

Observations diverses : la patiente n'a pas été hospitalisée

Imputabilité : ANAFRANIL : C1S1  
QUITAXON : C1S1

### Cas n°3

La patiente âgée de 49 ans est hospitalisée suite à une crise d'épilepsie généralisée.

Cette personne épileptique depuis dix ans, est traitée par GARDENAL®100 (1-0-0 ). A son entrée la gardénalémie est normale, dans les taux thérapeutiques (22,2 mg/l ).

Il n'a pas été effectué d'examens complémentaires.

Cette patiente souffrant d'un syndrome dépressif est traitée par deux antidépresseurs (ANAFRANIL®10 : 0-0-1, QUITAXON®50 : 1-0-0 ). Nous n'avons pas retrouvé la date de prescription de son traitement mais une ordonnance datant du 21 novembre 1998 soit 9 jours avant la survenue des crises.

L'association de deux antidépresseurs de la même classe pharmacologique (deux antidépresseurs imipraminiques) n'a pas lieu d'être, surtout chez une patiente épileptique, le traitement devrait être réévalué.

Il faut noter que cette patiente avait aussi un neuroleptique (HALDOL®0,5% : 10 gouttes matin et soir).

La patiente est sortie sans aucune modification de son traitement.

**ANAFRANIL® et QUITAXON® ont une imputabilité douteuse dans la survenue de ces crises**, cependant le traitement par deux antidépresseurs imipraminiques et un neuroleptique (médicaments potentiellement épileptogènes) augmente nettement le risque de convulsions chez cette patiente déjà épileptique.

Patient : homme

Age : 38 ans

cas n°4

Antécédents : traumatisme crânien suite à une tentative de suicide par balle  
épilepsie séquellaire post traumatisme  
hémiparésie post traumatique  
syndrome dépressif grave

Traitement à l'entrée : patient entré le 03.11.1998

| traitement       | posologie   | début | fin      |
|------------------|-------------|-------|----------|
| VIVALAN LP 300   | 1-0-1       | 1996  | 03.11.98 |
| NEULEPTIL gtttes | 10/10/20    | 1996  | 03.11.98 |
| RIVOTRIL 2mg     | 1/2-0-1/2   | 1996  | NA       |
| TEGRETOL LP200   | 1-0-1       | 1996  | NA       |
| DANTRIUM 100     | 1-1-1       | 1996  | NA       |
| LIORESAL         | 1/2-1/2-1/2 | ?     | NA       |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : EEG:tracé globalement lent, plus pauvre à gauche  
pas d'anomalies paroxystiques  
TDM:absence de signes en faveur d'une hémorragie intra ou extra  
parenchymateuse

Bilan biologique : tégrétolémie:12,5mg/l  
légère hyponatrémie  
température à 38°5

Diagnostic final : crise convulsive dans un contexte de syndrome infectieux  
(surinfection pulmonaire) ou de syndrome malin des  
neuroleptiques

Traitement des convulsions : VALIUM 10 mg en intraveineux

Observations diverses :

Imputabilité : VIVALAN : C1S1

Le cas de ce patient est un peu particulier et intéressant; il a été hospitalisé quatre fois pour convulsions avec à chaque hospitalisation un nouvel antidépresseur.

Au cours de sa première hospitalisation, le VIVALAN® a été remplacé par ANAFRANIL®25.

Deuxième hospitalisation:

Traitement à l'entrée : entrée le 03.12.1998 (un mois après la première)

| traitement     | posologie | début    | fin      |
|----------------|-----------|----------|----------|
| ANAFRANIL 25   | 2-0-0     | 16.11.98 | NA       |
| TIAPRIDAL      | 1-1-1     | 06.11.98 | 03.12.98 |
| RIVOTRIL2 mg   | 1/2-0-1/2 | 1996     | NA       |
| TEGRETOL LP200 | 1-0-1     | 1996     | NA       |
| LIORESAL       | 1-1-1     | ?        | NA       |
| DANTRIUM       | 1-1-1     | 1996     | 03.12.98 |
| FORLAX         | 1-0-0     | ?        | NA       |

Examens : EEG:tracé normal, un peu moins ample à droite

Bilan biologique : tégrétolemie : 5,4 mg/l

Observations diverses : seul le TIAPRIDAL a été arrêté en raison de la possible survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques responsable des convulsions le mois précédent

Imputabilité : ANAFRANIL : C1S1

### Troisième hospitalisation :

Traitement à l'entrée : entrée le 12.12.1998 soit neuf jours après la dernière

| traitement      | posologie | début    | fin      |
|-----------------|-----------|----------|----------|
| ANAFRANIL 25    | 2-0-0     | 16.11.98 | 14.12.98 |
| TEGRETOL LP 200 | 1,5-0-1,5 | 1996     | NA       |
| RIVOTRIL 2mg    | 1/2-0-1/2 | 1996     | 14.12.98 |
| LIORESAL        | 1-1-2     | ?        | NA       |
| FORLAX          | 1-0-0     | ?        | NA       |
|                 |           |          |          |
| TIAPRIDAL       |           | 14.12.98 |          |
| STABLON         |           | 14.12.98 |          |

Examens : pas d'EEG ni de TDM effectués

Bilan biologique : tégrétolémie:7,95 mg/l

Diagnostic final : crise d'épilepsie

Observations diverses : lors de cette nouvelle hospitalisation le TIAPRIDAL a été réintroduit

Imputabilité : ANAFRANIL 25 : C3S2

### Quatrième hospitalisation :

Traitement à l'entrée : entrée le 22.03.1999

| traitement       | posologie | début    | fin      |
|------------------|-----------|----------|----------|
| STABLON          | 1-1-1     | 28.01.99 | 22.03.99 |
| STILNOX          | 0-0-1     | ?        | 22.03.99 |
| DIPIPERON gtttes |           | ?        | 22.03.99 |
| XANAX 0,25       | 1-1-1     | ?        | NA       |
| TEGRETOL LP 400  | 1-0-1     | 28.01.99 | NA       |
| DANTRIUM 100     | 1-1-1     | 1996     | NA       |

Examens : EEG:rythme de fond irrégulier, surcharge lente bilatérale permanente accentuée par la somnolence du patient  
pas de paroxysme

Bilan biologique : pas de tégrétolémie retrouvée

Diagnostic final : deux crises convulsives généralisées

Traitement des convulsions : une ampoule de VALIUM 10mg en intraveineuse

Imputabilité : STABLON : C1S1

Le patient n'a pas été réhospitalisé dans les mois qui ont suivi.

#### Cas n°4

Mr X, 38 ans entre aux urgences le 03.11.1998 pour crise convulsive avec une température à 38°5.

Ce patient est épileptique depuis deux ans suite à une tentative de suicide par balle. Il souffre également d'un syndrome dépressif grave.

Depuis 1996 il est traité par :

VIVALAN®LP300: 2 comprimés par jour (sachant que la posologie normale est 300 mg/jour)

NEULEPTIL®1% gouttes: 10-10-20 soit 10 mg/jour

A la TDM, on n'observe pas de signes en faveur d'une hémorragie.

Le jour de son entrée le VIVALAN® et le NEULEPTIL® sont arrêtés et remplacés par EQUANIL® 400 (1-1-1).

Il était soupçonné du fait de la présence d'une hyperthermie un syndrome malin des neuroleptiques.

En fait, la température provenait d'une surinfection pulmonaire.

Il faut noter que ce patient était en surdosage de VIVALAN® ce qui a pu en association avec un neuroleptique favoriser la survenue de la crise chez ce patient déjà épileptique.

Un mois plus tard ce patient est réhospitalisé pour crises convulsives.

Il a été introduit quinze jours plus tôt dans son traitement :

ANAFRANIL®25 : 2-0-0 soit 50 mg:jour

et trois semaine plus tôt :

TIAPRIDAL® injectable : 1-1-1 soit 300 mg/jour

On peut noter que ces deux posologies sont normales.

Le traitement antiépileptique n'a pas été modifié (TEGRETOL®LP200 : 1-0-1, RIVOTRIL® 2mg : 1/2-0-1/2).

Lors de cette deuxième hospitalisation la tégrétolémie est toujours normale (5,4 mg/l).

L'EEG est normal bien qu'un peu moins ample à droite.

Du fait de la suspicion lors de sa précédente hospitalisation, d'un syndrome malin des neuroleptiques, le TIAPRIDAL® est arrêté le jour de l'hospitalisation et le traitement par ANAFRANIL®25 est poursuivi.

Dix jours plus tard le patient est de nouveau hospitalisé pour une nouvelle crise d'épilepsie avec hypersialorrhée et morsure de la langue.

La tégrétolémie est toujours normale (7,5 mg/l).

Le traitement par ANAFRANIL®25 est stoppé deux jours après l'entrée et est remplacé par STABLON® (à la posologie de 1-1-1 ). Le TIAPRIDAL® est réintroduit.

On peut considérer que l'évènement a récidivé après réadministration de l'ANAFRANIL®.

**L'imputabilité de l'ANAFRANIL® est donc vraisemblable dans les deuxième et troisième épisodes convulsifs de ce patient.**

Il faut noter aussi que lors de sa troisième hospitalisation, la posologie du TEGRETOL®LP200 était augmentée à 1,5-0-1,5 au lieu de 1-0-1.

Le patient est apparemment sorti le 28.01.99 avec de nouvelles modifications dans son traitement :

- augmentation de la posologie du TEGRETOL® : TEGRETOL®LP400 : 1-0-1
- arrêt du RIVOTRIL®
- introduction d'un nouvel antidépresseur le 14.12.98 STABLON® :1-1-1
- remplacement du TIAPRIDAL® par DIPIPERON®4 %
- introduction de XANAX®0,25 : 1-1-1

STILNOX® : 0-0-1

Deux mois plus tard, le 22.03.99 le patient est réhospitalisé suite à deux crises convulsives généralisées, malgré l'augmentation constante des posologies de son traitement antiépileptique.

A l'EEG on observe un rythme de fond irrégulier, une surcharge lente bilatérale permanente accentuée par la somnolence du patient et une absence de paroxysme.

Le STABLON® est arrêté à son entrée.

**L'imputabilité du STABLON® est douteuse**, l'instauration du traitement datant de plus de deux mois, pourtant aucun autre élément ne semble avoir déclenché ces crises.

Ce patient a semble-t-il une sensibilité particulière aux antidépresseurs et bien que les trois antidépresseurs introduits successivement dans son traitement soient de classes différentes (ANAFRANIL® : imipraminique, VIVALAN® : bicyclique noradrénergique, STABLON® : inducteur de la recapture de la sérotonine), il semble que les trois aient favorisé la survenue des crises convulsives.

Malgré la surveillance renforcée de ce patient, il a été hospitalisé à quatre reprises pour des crises d'épilepsie en cinq mois d'intervalle.

Chez ce patient, il n'y a plus d'alternative possible pour traiter la dépression. Le choix thérapeutique est difficile dans ce cas, les médicaments pouvant améliorer son état dépressif d'un côté sont susceptibles d'aggraver son état épileptique.

### 3.4.4.2-Convulsions et alcool

Patient : homme

Age : 78 ans

cas n°5

Antécédents : insuffisance coronarienne  
plusieurs AVC cérébelleux  
tassements vertébraux

Traitement à l'entrée : entrée le 05.01.1999

| Traitement     | Posologie | Début | Fin      |
|----------------|-----------|-------|----------|
| DEROXAT        | 1-0-0     | 1997  | 05.01.99 |
| EQUANIL        | 1-1-1     | ?     | NA       |
| STILNOX        | 0-0-1/2   | ?     | NA       |
| CORVASAL2mg    | 0-0-2     | ?     | NA       |
| NITRIDERM10    | 1-0-0     | ?     | NA       |
| TORENTAL LP400 | 0-1-0     | ?     | NA       |
| KARDEGIC300    | 0-1-0     | ?     | NA       |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : TDM : absence de collection hémorragique évidente intra ou extra parenchymateuse

Bilan biologique : rien à signaler

Diagnostic final : crise d'épilepsie de type Grand Mal atypique,  
idiopathique d'origine éthylique.

Traitement des convulsions : RIVOTRIL

Observations diverses : alcoolémie retrouvée nulle

Imputabilité : **DEROXAT : C1S1**

Cet homme de 78 ans aux antécédents d'AVC a convulsé dans le cadre d'un alcoolisme chronique. L'alcoolémie retrouvée nulle a certainement été prise à distance de l'évènement.

**Le DEROXAT® était prescrit depuis plus de deux ans, l'imputabilité est donc douteuse.**

Patient : homme

Age : 47 ans

cas n°6

Antécédents : 3 épisodes de malaise avec crise convulsive depuis 3 ans  
syndrome de Korsakoff sur éthylisme chronique

Traitement à l'entrée : entrée le 28.10.1998

| traitement | posologie | début | fin |
|------------|-----------|-------|-----|
| FLOXYFRAL  | 1-0-0     | ?     | NA  |
| LAROXYL 50 | 0-0-1     | ?     | NA  |
| TIAPRIDAL  | 1-0-2     | ?     | NA  |
| SERESTA 50 | 1/2-0-2   | ?     | NA  |

Observance thérapeutique : traitement non pris le soir avant l'épisode convulsif

Examens : EEG : présence d'anomalies paroxystiques (petites ondes) diffuses

Bilan biologique : glycémie:10 mmol/l(N=3,8-5,8mmol/l)  
alcoolémie 0g/l

Diagnostic final : crise tonicoclonique avec confusion post-critique

Traitement des convulsions : le jour de l'entrée par VALIUM  
puis à sa sortie le lendemain : GARDENAL100:1-0-0  
VALIUM 5mg:1-0-1

Observations diverses : sa femme est décédée le jour de la crise  
le patient est alcoolique chronique

Imputabilité : **FLOXYFRAL : C1S1**  
**LAROXYL 50 : C1S1**

### Cas n°6:

Ce patient est connu comme alcoolique chronique.

Il faut cependant noter que ce patient avait une alcoolémie de 0g/l le jour de son entrée. Il était noté dans son dossier que le patient n'avait pas bu le jour de l'épisode convulsif. On ne peut donc pas exclure l'hypothèse d'un sevrage.

Ce patient ne respectait pas son traitement, il n'avait pas pris ses médicaments le soir avant la crise.

Ces convulsions sont apparues dans un contexte de fragilité psychologique (décès de sa femme le jour de la crise) chez un patient alcoolique qui avait déjà eu plusieurs épisodes convulsifs, les antidépresseurs ont éventuellement dans ce cas joué un rôle favorisant. Nous n'avons pu savoir exactement dans quelles conditions étaient survenues ses précédentes crises.

On peut signaler l'association de deux antidépresseurs qui ne paraît pas justifiée chez un malade qui ne respecte pas son traitement.

L'échec du traitement par un antidépresseur qui a peut-être poussé le prescripteur à en ajouter un deuxième est sans doute plutôt dû à une mauvaise observance thérapeutique du patient.

Il faut également noter qu'il n'a pas été montré que l'association de deux antidépresseurs potentialiserait l'effet antidépresseur mais qu'elle entraînerait une majoration des effets secondaires.

**Ce patient était également sous neuroleptique (TIAPRIDAL®), soit trois médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène ce qui a pu favorisé l'apparition des crises.**

Patient : homme

Age : 54 ans

cas n°7

Antécédents : crises d'épilepsie en 1990,1996 et 1997 toujours dans un contexte de sevrage  
éthylisme chronique  
dépression  
hypercholestérolémie

Traitement à l'entrée : entrée le 02.12.1998

| traitement | posologie | début | fin |
|------------|-----------|-------|-----|
| STABLON    | 1-1-1     | 1996  | NA  |
| NICOBION   | 1-0-0     | 1996  | NA  |
| VIT B1 B6  | 1-1-1     | 1996  | NA  |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : pas d'EEG ni de TDM retrouvés

Diagnostic final : deux crises généralisées tonico-cloniques

Observations diverses : le patient boit environ 1l de vin par jour  
le jour des crises, le patient était à j+3 d'un sevrage alcoolique.

Imputabilité : STABLON : C1S1

### Cas n°7:

Ce patient de 54 ans a été hospitalisé pour crises généralisées tonico-cloniques.

Ces dernières ont sous doute été provoquées par le sevrage alcoolique qu'effectuait ce patient (j+3 de l'arrêt de consommation d'alcool), qui avait déjà des antécédents épileptiques dans les mêmes conditions.

On ne peut cependant pas exclure totalement l'implication du STABLON® dans cette crise mais celui-ci n'a pas été arrêté et le patient avait déjà fait une crise alors qu'il n'était pas sous STABLON®.

**L'imputabilité du STABLON® dans ces crises est donc faible.**

Patient : homme

Age : 41 ans

cas n°8

Antécédents : syndrome dépressif depuis 4 ans  
hypertension artérielle

Traitement à l'entrée : entrée le 21.01.1999

| traitement | posologie | début | fin      |
|------------|-----------|-------|----------|
| PROZAC     | ?         | 1995  | 22.01.99 |
| XANAX      | ?         | 1995  | 22.01.99 |
| IMOVANE    | ?         | ?     | 22.01.99 |
| AVLOCARDYL | ?         | ?     | 22.01.99 |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : EEG : tracé rapide, peu ample, sans focalisation ni paroxysme  
TDM : normale il y a un an  
rien n'a signaler sur le plan neurologique mais structure  
paranoïde

Bilan biologique : alcoolémie:3,4g/l

Diagnostic final : crise comitiale partielle puis généralisée

Observations diverses : probables crises depuis 2 ans non gérées avec  
paralysie du membre supérieur droit et syndrome  
confusionnel

Imputabilité : **PROZAC : C1S1**

### Cas n°8:

Le patient a présenté une crise comitiale partielle puis généralisée alors qu'il était en intoxication alcoolique aiguë (3,4 g/l).

Il est noté dans le dossier qu'il avait probablement déjà convulsé depuis deux ans et que ces crises n'avaient jamais été gérées.

Nous n'avons pas pu savoir si ces crises s'étaient produites dans le même contexte d'intoxication alcoolique.

**Le PROZAC® a été arrêté le lendemain de son entrée aux Urgences, il jouait peut-être un rôle dans l'induction de ces crises.**

Patient : homme

Age : 61 ans

cas n°9

Antécédents : dépression

Traitement à l'entrée : entrée le 01.11.1998

| traitement   | posologie | début     | fin      |
|--------------|-----------|-----------|----------|
| ZOLOFT       | 1-0-0     | ?         | 06.11.98 |
| DEPAMIDE 300 | 1-0-0     | ?         | 10.11.98 |
| EQUANIL 400  | 1-1-1     | Oct 1998  | 09.11.98 |
| MEPRONIZINE  | 0-0-1/2   | ?         | 03.11.98 |
| TRANXENE 5   | 0-0-1     | Août 1998 | Oct 98   |
| VIT B1 B6    | 2-2-2     | ?         | NA       |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : EEG : le 03.11.98 : tracé normal

le 04.11.98 : état de mal partiel

activité paroxystique subcontinue sur les régions frontotemporales gauches

le 05.11.98 : tracé normal

Bilan biologique : pas de signes de déshydratation

Diagnostic final :

Traitement des convulsions : par URBANYL 10 (0-0-1) et GARDENAL 150(0-0-1)  
avec arrêt progressif le 13.11 soit 12 jours plus tard

Observations diverses : arrêt du TRANXENE dans le mois précédant la crise  
le ZOLOFT a été remplacé 5 jours après l'entrée par STABLON(0-0-1)

Imputabilité : ZOLOFT : C1S1

### Cas n°9:

On retrouve chez ce patient alcoolique chronique une alcoolémie à 0 g/l, l'alcoolémie a sans doute été prise longtemps après l'épisode.

Le patient n'était apparemment pas en sevrage alcoolique.

On sait par contre que ce patient avait fait un sevrage au TRANXENE® dans le mois précédant la crise, et que le TRANXENE® était totalement arrêté le jour des convulsions. Il a été apparemment remplacé par EQUANIL®400 (1-1-1).

Le ZOLOFT® a été remplacé par STABLON® (0-0-1).

Ce patient présentait donc plusieurs facteurs susceptibles de déclencher une crise convulsive:

- un alcoolisme chronique
- un sevrage a une benzodiazépine
- une association de médicaments abaissant le seuil épileptogène (un neuroleptique phénotiazinique + un antidépresseur).

Le temps entre le sevrage au TRANXENE® et l'apparition des crises semble cependant être long pour que ce sevrage soit entièrement responsable des convulsions.

Le neuroleptique et l'antidépresseur ont été arrêtés tous les deux à quelques jours d'intervalle.

L'imputabilité du ZOLOFT® paraît donc être faible.

Le rôle de l'antidépresseur dans le déclenchement des convulsions est faible dans ces cinq cas.

La surveillance des patients alcooliques doit être renforcée lorsque ces patients sont traités pour dépression ou autre maladie psychologique, ce qui est souvent le cas chez ces patients.

Le risque de convulsions est augmenté lorsqu'il existe un traitement antidépresseur. Un suivi rapproché est nécessaire afin de s'assurer de l'observance au traitement notamment chez les patients souffrant d'alcoolisme.

### 3.4.4.3-Convulsions et accidents vasculaires

5 des 9 patients qui ont convulsé dans le cadre d'un AVC (ou de séquelles d'AVC) avaient un traitement antidépresseur.

Les traitements antidépresseurs auraient-ils favorisé la survenue des crises ?

Parmi ces cinq patients seul un avait déjà convulsé précédemment.

Patient : femme

Age : 72 ans

cas n°10

Antécédents : accident vasculaire cérébral en 1993-1995  
maladie Alzheimer découverte en 1995  
surcharge pondérale

Traitement à l'entrée : entrée le 16/03/1999

| Traitement  | posologie | début | fin         |
|-------------|-----------|-------|-------------|
| LUDIOMIL 25 | 0-0-1     | 1993  | jour entrée |
| VADILEX     | 1-1-1     | 1993  | NA          |
| SERMION10   | 1-0-1     | 1993  | NA          |
| RELVENE1000 | 0-0-1     | 1993  | NA          |
| KARDEGIC300 | 0-1-0     | 1993  | NA          |
| TENSTATEN   | 1-0-1     | 1993  | NA          |
| MADECASSOL  | 2-0-2     | 1993  | NA          |
|             |           |       |             |

Observance thérapeutique : correcte

Examens : EEG : présence d'anomalies lentes paroxystiques bifrontales dégradées permettant de retenir une étiologie épileptique du tableau d'absences prolongées.

Diagnostic final : crise convulsive sous LUDIOMIL sur séquelle d'AVC

Traitement des convulsions : traitement par DEPAKINE CHRONO 500 à la posologie de 2-1/2-0-2

Observations diverses : la patiente n'a pas été hospitalisée

Imputabilité : LUDIOMIL : C1S2

Cas n°10:

MmeX, 72 ans est hospitalisée pour crise convulsive.

Elle ne présente pas d'antécédents de convulsions.

Elle a fait il y a quatre ou cinq ans un AVC et est traitée depuis par LUDIOMIL®25, 1 comprimé le soir, ce qui correspond à une posologie faible.

L'EEG confirme l'origine épileptique de son absence.

Le LUDIOMIL® est arrêté le jour de son hospitalisation.

La patiente sort avec comme traitement de sa crise DEPAKINE CHRONO®500 (2 1/2-0-2).

**L'imputabilité du LUDIOMIL® reste douteuse**, la patiente ayant ce traitement depuis plusieurs années et à faible posologie.

Patient : femme

Age : 88 ans

cas n°11

Antécédents : maladie d'Alzheimer

hypertension artérielle

zona

thromboses veineuses profondes des membres inférieurs

Traitement à l'entrée : entrée le 15.10.1998

| Traitement    | posologie   | début    | fin      |
|---------------|-------------|----------|----------|
| DEROXAT       | 1/2-0-0     | ?        | NA       |
| COZAAR        | 0-1-0       | ?        | NA       |
| ZELITREX      | 2-2-2       | 06.10.98 | 13.10.99 |
| NOOTROPYL     | 2-2-2       | ?        | NA       |
| SMECTA        | 1-1-1       | ?        | NA       |
| DAFLON500     | 0-1-0       | ?        | NA       |
| HALDOL FAIBLE | 5gttes *2/j | ?        | NA       |
|               |             |          |          |

Observance thérapeutique : apparement correcte

Examens : EEG : effectué le jour de son entrée

tracé de fond conservé.

dépression temporale droite

absence de paroxysmes

TDM cérébrale : grosse atrophie bitemporale

séquelles d'AVC temporopariétale droite

Bilan biologique : natrémie : 143mmol/l

glucose sanguin à jeun : 6,2mmol/l

Diagnostic final : clonies du tronc et de l'hémicorps gauche

crise épilepsie sur séquelles AVC

Traitement des convulsions : RIVOTRIL une ampoule en intraveineuse

directe le jour de la crise.

Imputabilité : DEROXAT : C1S1

Cas n°11:

La patiente âgée de 88 ans, arrive aux urgences pour clonies du tronc et de l'hémicorps gauche.

Elle n'a pas d'antécédents d'épilepsie.

Cette patiente entre à l'hôpital avec du DEROXAT® dans son traitement : 1/2 comprimé le matin, posologie faible mais adaptée à une personne âgée susceptible d'être en insuffisance rénale.

Elle a également dans son traitement de l'HALDOL FAIBLE® : 5 gouttes matin et soir soit 0,25 mg/jour, posologie également faible.

Cette patiente a donc deux médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène.

Le jour de son entrée sont effectués une TDM et un EEG.

La TDM montre une séquelle d'AVC temporopariétale droite et l'EEG une dépression temporale droite sans paroxysmes, ce qui confirme l'origine séquellaire d'AVC de la crise épileptique.

**L'imputabilité du DEROXAT® est donc douteuse**, mais celui-ci associé à l'HALDOL® ont pu jouer un rôle favorisant.

Le diagnostic retenu est une crise d'épilepsie sur séquelle d'AVC.

Patient : femme

Age : 70 ans

cas n°12

Antécédents : AVC en Mars 1998 suivi d'une épilepsie séquellaire  
et d'une hémiplégie gauche.  
diabète  
dyslipidémie

Traitement à l'entrée : entrée le 11.11.1998

| traitement | posologie | début | fin |
|------------|-----------|-------|-----|
| PROZAC     | 1-0-0     | ?     | NA  |
| LIORESAL   | 1-1-1     | ?     | NA  |
| PREVISCAN  | 0-1-0     | ?     | NA  |
| DIGOXINE   | 1/2-0-0   | ?     | NA  |
| RENITEC 5  | 0-1-0     | ?     | NA  |
| MOPRAL 20  | 0-0-1     | ?     | NA  |

Observance thérapeutique : bonne

Examens : pas d'EEG ni de TDM effectués

Diagnostic final : crise d'épilepsie sur séquelles d'AVC

Observations diverses : sevrage au VALIUM en Octobre 1998

Imputabilité : PROZAC : C1S1

Cas n°12:

Ce cas concerne une femme de 70 ans qui entre aux urgences pour crise d'épilepsie généralisée sans morsure de langue, sans perte d'urine.

Cette patiente avait présenté un AVC neuf mois plus tôt, il s'en était suivi une épilepsie séquellaire traitée par du VALIUM®.

La patiente est également traitée par du PROZAC® avec une posologie normale de un comprimé le matin.

Son bilan biologique est sans particularités.

Les séquelles d'AVC étaient toujours visibles à la TDM. Il n'a pas été effectué d'EEG.

A son entrée aux urgences le traitement par PROZAC® n'a pas été arrêté.

Il faut noter que la patiente a arrêté d'elle même son traitement par le VALIUM® dans le mois précédant la crise d'épilepsie.

La patiente n'avait donc plus de traitement antiépileptique au moment de la crise.

**L'imputabilité du PROZAC® dans cet événement est donc douteuse.**

Il a été retenu le diagnostic de crise d'épilepsie généralisée sur suite d'un AVC.

Patient : femme

Age : 76 ans

cas n°13

Antécédents : AVC frontal droit

Traitement à l'entrée : entrée le 11.12.1998

| Traitement   | posologie | début | fin      |
|--------------|-----------|-------|----------|
| SEROPRAM     | 1-0-0     | ?     | 11.12.98 |
| TEMESTA      | 0-0-1/2   | ?     | 11.12.98 |
| PRAXILENE 20 | 1-1-1     | ?     | 11.12.98 |
| CORTANCYL 5  | 2-0-0     | ?     | NA       |
| DI ANTALVIC  | 1-1-1     | ?     | NA       |
| MOPRAL 10    | 0-0-1     | ?     | 14.12.98 |
|              |           |       |          |
|              |           |       |          |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : EEG : réalisé le lendemain de l'hospitalisation  
tracé ralenti avec des anomalies paroxystiques  
(pointes lentes) diffuses pseudopériodiques.  
TDM cérébrale : hypodensité frontale droite correspondant  
probablement à un AVC ischémique ancien.

Diagnostic final : crise convulsive sur séquelle d'AVC

Traitement des convulsions : RIVOTRIL 3 gouttes par jour

Imputabilité : **SEROPRAM : C1S1**

### Cas n°13

La patiente, âgée de 76 ans arrive aux Urgences pour crise convulsive.

Elle n'a pas d'antécédents de convulsions.

Elle est sous traitement antidépresseur par SEROPRAM® (1-0-0, soit 20 mg/jour), posologie préconisée chez le sujet de plus de 65 ans.

Nous n'avons pas retrouvé la date de début de ce traitement.

La patiente a également du TEMESTA® (0-0-1/2), mais n'a apparemment pas fait de sevrage dans les jours précédents.

Ces deux médicaments ont été arrêtés le jour de son entrée.

La crise d'épilepsie a été traitée par RIVOTRIL® et DEPAKINE®.

Le lendemain de son entrée sont réalisés TDM et EEG :

-TDM : on retrouve une hypodensité frontale droite correspondant à un AVC ischémique ancien

-EEG : présence d'un tracé ralenti avec des anomalies paroxystiques (pointes lentes), diffuses, pseudopériodiques, confirmant qu'il s'agit d'une crise convulsive mais ne permettant pas de conclure à une origine séquellaire d'AVC de cette crise.

**L'imputabilité du SEROPRAM® est cependant douteuse.**

Patient : homme

Age : 76 ans

cas n°14

Antécédents : AVC en juillet 1997  
hémiplégie droite séquellaire  
hyperthyroïdie  
adénome prostatique

Traitement à l'entrée : entré le 01.12.1998

| traitement     | posologie     | début        | fin |
|----------------|---------------|--------------|-----|
| LAROXYL        | 0-0-20 gtttes | Janvier 1998 | NA  |
| LEXOMIL        | 1/4-0-1/4     | Juillet 1997 | NA  |
| LEVOTHYROX 150 | 1-0-0         | Juillet 1997 | NA  |
| XATRAL LP 5    | 1-0-0         | ?            | NA  |
| COVERSYL 4     | 1-0-0         | ?            | NA  |
| ASPIRINE 325   | 0-1-0         | Juillet 1997 | NA  |
| TORONTAL       | 1-1-1         | Juillet 1997 | NA  |
|                |               |              |     |
|                |               |              |     |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : pas d'examens type EEG ou TDM effectués

Bilan biologique : rien à signaler de particulier

Diagnostic final : crise comitiale sur séquelle d'AVC

Traitement des convulsions : VALIUM 10 mg une ampoule en intra-musculaire

Observations diverses : pas de sevrage aux benzodiazépines.  
pas de prise d'alcool.

Imputabilité : LAROXYL : C1S1

#### Cas n°14

Le patient, âgé de 76 ans est hospitalisé pour crise comitiale généralisée.

Il n'a pas d'antécédents de convulsions mais une hémiplégie droite séquellaire à un AVC survenu en Juillet 1997.

Il est depuis un an sous LAROXYL® gouttes : 20 gouttes le soir, soit 20 mg/jour, ce qui correspond à une posologie faible.

Il est également sous LEXOMIL® (1/4-0-1/4). Le patient a ce traitement depuis son AVC.

Il n'a apparemment pas de problème d'observance thérapeutique.

A son entrée, son traitement n'a pas été modifié.

Nous n'avons retrouvé ni TDM ni EEG.

La crise convulsive a été traitée par VALIUM® en intra musculaire.

Le diagnostic porté est celui de crise comitiale généralisée sur séquelle d'AVC.

Ce patient n'a pas reconvulsé par la suite, le traitement antidépresseur n'ayant pas été arrêté, il a sans doute joué un faible rôle dans la survenue de cette crise.

Les posologies des antidépresseurs étaient adaptées pour chacun de ces patients âgés.

L'antidépresseur a été arrêté seulement dans deux cas sur les cinq, dans aucun cas l'évènement n'a récidivé.

Les antidépresseurs ont semble-t-il tout au plus joué un rôle favorisant dans la survenue de crises d'épilepsie chez ces patients.

### 3.3.4.4-Première crise convulsive

Trois patients sont concernés. Parmi ceux-ci, deux patients ont été hospitalisés deux fois.

Pour une meilleure compréhension de ces deux cas, nous allons traiter leurs deux hospitalisations dans ce paragraphe, bien que la deuxième hospitalisation ne soit pas un premier épisode convulsif.

Patient : femme

Age : 25 ans

cas n°15

Antécédents : sclérose en plaque

Traitement à l'entrée : entrée le 06.10.1998

| traitement     | posologie | début    | fin      |
|----------------|-----------|----------|----------|
| DEROXAT        | 1-0-0     | 22.09.98 | 06.10.98 |
| XANAX 0,5      | 1-1-1     | NOV 97   | AOUT 98  |
| URBANYL 10     | ?         | AOUT 98  | 22.09.98 |
| LYSANXIA 10    | 1-1-1     | 22.09.98 | NA       |
| TEGRETOL LP200 | 1-0-1     | JANV 98  | NA       |
| DENORAL        | 1-0-0     | ?        | 30.09.98 |

Observance thérapeutique : correcte

Examens : EEG 30.09.98 : tracé de fond un peu lent, présence d'une surcharge lente non paroxystique centro temporale gauche augmentée par l'hyperpnée

Bilan biologique : tégrétolémie : 10mg/l

Diagnostic final : deux crises d'épilepsie dans le service sur hyperventilation

Traitement des convulsions : pas de traitement

Observations diverses : la patiente a refait une crise d'épilepsie partielle secondairement généralisée tonico-clonique provoquée par l'oscultation pulmonaire

Imputabilité : DEROXAT : C2S2

## Cas n°15

La patiente âgée de 25 ans a été hospitalisée quatre mois auparavant, pour manifestation paroxystique dans le cadre d'une sclérose en plaque, sous forme de flou visuel avec boule dans la gorge, trismus et hypertonie des quatre membres.

Elle est traitée pour cela par TEGRETOL® LP 200.

Lors de cette hospitalisation son EEG est normal.

Elle a été réhospitalisée semble-t-il quinze jours avant son épisode convulsif.

Lors de cette hospitalisation, il a été introduit du DEROXAT®(1-0-0) dans son traitement. Ce dernier a également été modifié : URBANYL®10 a été remplacé par LYSANXIA®10. Il n'y a apparemment pas eu d'arrêt brusque de benzodiazépines.

L'EEG fait lors de cette hospitalisation présentait une surcharge lente non paroxystique centrotemporale gauche augmentée par l'hyperpnée.

Lors de la dernière hospitalisation, la patiente a convulsé deux fois dans le service sur une hyperventilation puis une troisième fois suite à une auscultation pulmonaire.

Le DEROXAT® a été arrêté le jour de son entrée. Elle avait ce médicament depuis quinze jours.

**L'implication du DEROXAT® semble plausible comme facteur favorisant.**

Cependant la patiente a déjà présenté des troubles avec hypertonie des quatre membres accompagnée parfois de pertes de connaissance.

Les deux cas suivants sont particuliers, les deux patients ayant été hospitalisés deux fois suite à des convulsions.

Patient : femme

Age : 59 ans

cas n°16

Antécédents : anxiodépression

hypertension artérielle

obésité

insuffisance respiratoire, apnée du sommeil

Traitement à l'entrée : entrée le 30.11.1998

| traitement    | posologie | début   | fin      |
|---------------|-----------|---------|----------|
| LAROXYL 50    | 1-0-0     | ?       | 30.11.98 |
| ATHYMIL 30    | 1-0-1     | ?       | 03.12.98 |
| TERCIAN 25    | 1-1-1     | ?       | 30.11.98 |
| DEPAMIDE 300  | 2-2-2     | JUIN 98 | 30.11.98 |
| LEVOTHYROX 50 | 3-0-0     | ?       | NA       |
|               |           |         |          |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : EEG : pas de signes de focalisation

TDM : normale

Bilan biologique : acidose respiratoire

Diagnostic final : Etat de mal généralisé en relation à une baisse du seuil épileptogène sous LAROXYL+TERCIAN.

Traitement des convulsions : DEPAKINE intra veineuse 2g/24H

RIVOTRIL pousse seringue 4 ampoules/24H

Imputabilité : LAROXYL : C1S1

ATHYMIL : C1S1

Deuxième hospitalisation :

La patiente est réhospitalisée quinze jours plus tard le 16.12.98

Traitement à l'entrée:

| traitement    | posologie | début | fin      |
|---------------|-----------|-------|----------|
| DEROXAT       | 1-0-0     | ?     | 16.12.98 |
| LEVOTHYROX 50 | 3-0-0     | ?     | NA       |
|               |           |       |          |
|               |           |       |          |

Cette patiente âgée de 59 ans entre aux Urgences pour une première crise d'épilepsie (crise d'épilepsie généralisée).

Les examens réalisés à son entrée, TDM et EEG sont normaux.

Le lendemain, on retrouve à l'EEG des ondes lentes pariétales gauches isolées, leur nature épileptique n'est cependant pas confirmée.

A son arrivée cette patiente a dans son traitement deux antidépresseurs :

LAROXYL®+ATHYMIL®30.

L'association de deux antidépresseurs n'a pas lieu d'être, l'échec d'un traitement antidépresseur peut justifier la substitution par un autre antidépresseur, mais non l'association à un autre antidépresseur.

Il n'a pas été montré de potentialisation d'action entre les différents antidépresseurs.

Par contre, on risque d'obtenir une potentialisation des effets indésirables et notamment une majoration de l'abaissement du seuil épileptogène (effet encore renforcé chez cette patiente par la présence dans son traitement d'un neuroleptique TERCIAN®25).

Le LAROXYL® a été arrêté le jour de son hospitalisation ainsi que le neuroleptique.

L'ATHYMIL®30 a été stoppé trois jours plus tard.

Il ont été remplacé par : STABLON®(1-1-1)

MELLERIL®50(1-0-1)

SERESTA®10(0-0-1)

L'épisode convulsif a été traité par TEGRETOL®200 (1-0-1).

**L'association de deux antidépresseurs avec un neuroleptique a très certainement favorisé la survenue de la crise épileptique.**

Cette patiente a été réhospitalisée quinze jours plus tard suite à une "crise comitiale", sous DEROXAT®.

Ce diagnostic n'était pas sûr, la patiente aurait présenté un malaise sur hypoventilation alvéolaire probablement due à une surcharge abdominale. Cette patiente ne présentait pas de perte d'urines ni de morsure de langue mais une amnésie de l'épisode. Il n'y a pas eu de témoins de l'épisode.

Un EEG a été réalisé lors de cette nouvelle hospitalisation : quelques anomalies lentes bitemporales sans latéralisation nette persistaient. On ne retrouvait pas de paroxysmes mais une bonne récupération du rythme de fond.

La patiente était sortie sous TEGRETOL200®(1-0-1) suite à sa première crise épileptique.

Lors de sa nouvelle hospitalisation une tégrétolémie a été effectuée la patiente se trouvait en sous dosage (tégrétolémie: 2,9mg/l).

Le DEROXAT® a été arrêté le jour de l'hospitalisation. Une modification a été effectuée dans son traitement antidépresseur entre les deux hospitalisations mais nous n'avons pas su à quel moment.

Il est difficile de comprendre la responsabilité de l'antidépresseur dans cet épisode, le diagnostic de ce dernier n'étant pas sûr.

La patiente est sortie de l'hôpital sans antidépresseur dans son traitement.

Patient : homme

Age : 31 ans

cas n°17

Antécédents : dépression  
ancien héroïnomane

Traitement à l'entrée : entré le 07.11.1998

| traitement   | posologie   | début    | fin      |
|--------------|-------------|----------|----------|
| ANAFRANIL 75 | ?           | avril 97 | 07.11.98 |
| TERCIAN 4%   | 110 mg/jour | avril 97 | 07.11.98 |
| EQUANIL 400  | 1-1-1       | avril 97 | 09.11.98 |
| MEPRONIZINE  | 0-0-1       | avril 97 | 09.11.98 |
| NOZINAN      | ?           | avril 97 | 07.11.98 |
| LYSANXIA 10  | 160mg/j ?   | avril 97 | 07.11.98 |
|              |             |          |          |

Observance thérapeutique : le patient ne respecte pas sa prescription, il est parfois en surdosage, parfois il arrête de lui même son traitement  
au moment de sa crise il était entrain de diminuer progressivement les doses

Examens : pas EEG ni de TDM retrouvés

Diagnostic final : première crise d'épilepsie

Traitement des convulsions : traitement par VALIUM 10 : 1-1-1

Observations diverses :

Imputabilité : ANAFRANIL : C1S1

Deuxième hospitalisation :

Traitement à l'entrée: entré le 05.04.1999

| traitement  | posologie   | début | fin      |
|-------------|-------------|-------|----------|
| ANAFRANIL   | ?           | ?     | 05.04.99 |
| EQUANIL 400 | 1-1-1       | ?     | 05.04.99 |
| TERCIAN     | 110 mg/jour | ?     | 05.04.99 |
| LYSANXIA    | 160mg/j ?   | ?     | 05.04.99 |
| MEPRONIZINE | 0-0-1       | ?     | NA       |
|             |             |       |          |

Observance thérapeutique : mauvaise observance, aurait diminué les posologies avec un possible sevrage aux benzodiazépines

Examens : aucun retrouvé

Diagnostic final : crise convulsive dans un contexte de fatigue et de prise d'alcool (six demi de bière en deux jours).

Traitement des convulsions : VALIUM 10 mg(1-1-1)  
TRANXENE 50 1 comprimé si agitation  
RIVOTRIL 1/2 amp intra veineuse lente si crise

Imputabilité : ANAFRANIL : C3S2

Ce patient âgé de 31 ans entre aux Urgences pour une première crise d'épilepsie en Novembre 1998. Il a un traitement psychologique très lourd : trois phénothiazines (TERCIAN® 4%, MEPRONIZINE®, NOZINAN®), associées à un antidépresseur (ANAFRANIL®75).

Ce patient a donc quatre médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène plus une benzodiazépine à forte posologie.

Le patient ne respecte pas la prescription. Apparemment au moment de la crise il était entrain de diminuer progressivement les doses.

Il est difficile de savoir exactement ce qu'il en était.

Tout son traitement a été supprimé lors de son hospitalisation et remplacé par : STABLON® (1-1-1) et TRANXENE®50 (1/2-1/2-1/2-)

**L'imputabilité de l'ANAFRANIL® est douteuse**, mais l'association de quatre médicaments abaissant le seuil épileptogène associée à une mauvaise observance ont pu favorisé la crise.

Ce patient a été réhospitalisé six mois plus tard en Avril 1999 suite à une nouvelle crise d'épilepsie sous ANAFRANIL® associé à une prise d'alcool. Il semble qu'entre ces deux hospitalisations le patient ait rechangé de traitement et repris le traitement qu'il avait au moment de sa première hospitalisation, le NOZINAN® a été supprimé.

Nous n'avons pas retrouvé d'examens de type EEG ou TDM.

ANAFRANIL®, LYSANXIA®, TERCIAN® et EQUANIL® ont été de nouveau arrêtés le jour de l'hospitalisation. La MEPRONIZINE® n'a pas été supprimée.

On peut donc considérer qu'après réintroduction des médicaments l'évènement a récidivé.

**L'imputabilité de l'ANAFRANIL® est donc vraisemblable dans la survenue de cette crise.** Il ne faut cependant pas oublié que lors de cette deuxième hospitalisation le patient a convulsé dans un contexte de prise d'alcool et de mauvaise observance thérapeutique, de plus il semble faire des cocktails alcool+tabac+médicaments+joints.

Cette association de médicaments est très certainement responsable des crises. On ne peut différencier l'antidépresseur des autres médicaments, tous ayant été réintroduits puis arrêtés en même temps.

### 3.4.4.5-Convulsions et troubles métaboliques.

Patient : femme

Age : 88 ans

cas n°18

Antécédents : insuffisance rénale aiguë  
hypertension artérielle  
insuffisance cardiaque  
infarctus du myocarde en Novembre 1997  
artériopathie

Traitement à l'entrée : hospitalisation le 23.10.1998

| traitement   | posologie | début        | fin      |
|--------------|-----------|--------------|----------|
| DEROXAT      | 1-0-0     | ?            | 23.10.98 |
| HEMIGOXINE   | 1-0-0     | ?            | 23.10.98 |
| ADANCOR      | 1-0-1     | ?            | NA       |
| KARDEGIC300  | 0-1-0     | Novembre1997 | NA       |
| LASILIX 40   | 1-0-0     | ?            | 26.10.98 |
| TORONTAL 400 | 1-0-1     | ?            | NA       |
| MOPRAL 20    | 0-0-1     | ?            | NA       |

Observance thérapeutique : apparemment bonne

Examens : pas d'EEG ni de TDM effectués.

Bilan biologique : hyponatrémie : 128 mmol/l  
hypokaliémie : 2,5 mmol/l  
créatininémie : 212 mmol/l  
digoxinémie : 2,25 µg/l  
glycémie à jeun : 6,2 mmol/l

Diagnostic final : crises convulsives accompagnées de troubles frontaux, sur une poussée d'insuffisance rénale, dans le cadre d'un refus d'alimentation.

Traitement des convulsions : RIVOTRIL  
OSMOTAN 1,5l/24h

Imputabilité : DEROXAT : C1S1

## Cas n°18

La patiente est une femme de 88 ans, qui a été hospitalisée pour crises convulsives dans un contexte de refus d'alimentation.

Cette patiente n'a pas d'antécédents de convulsions.

Elle arrive à l'hôpital avec une insuffisance rénale sévère (créatininémie : 212mmol/L) et un bilan biologique perturbé : hypokaliémie : 2,5 mmol/l

hyponatrémie : 128 mmol/l

digoxinémie un peu élevée : 2,25 µg/l (N=0,8-2g/l)

Cette patiente est sous traitement antidépresseur : DEROXAT® 1-0-0.

Le jour de son entrée, le DEROXAT® et l'HEMIGOXINE® (au vu du dosage sanguin) sont arrêtés.

Nous n'avons pu savoir depuis combien de temps la patiente était sous DEROXAT®, mais ce n'était apparemment pas une introduction récente.

La posologie du DEROXAT® est normale, mais du fait de l'insuffisance rénale dont souffre cette patiente, l'élimination urinaire du médicament est moins importante, d'où une possible augmentation de la concentration sanguine.

**L'imputabilité du DEROXAT® est douteuse dans la survenue de ces crises, il a cependant certainement joué un rôle favorisant dans ce contexte d'insuffisance rénale.**

Patient : femme

Age : 88 ans

cas n°19

Antécédents : syndrome de glissement depuis 4 mois  
anorexie et adipsie quasi complètes depuis trois jours

Traitement à l'entrée : hospitalisation le 10.10.1998

| traitement | posologie | début      | fin      |
|------------|-----------|------------|----------|
| DEROXAT    | 1-0-0     | 05.10.1998 | 10.10.98 |
| ORNICETIL  | ?         | 05.10.1998 | 10.10.98 |
|            |           |            |          |

Observance thérapeutique :

Examens : TDM : pas d'anomalies de densité extraparenchymateuse ni du parenchyme cérébral

Bilan biologique : déshydratation importante  
glycémie : 23,4 mmol/l

Diagnostic final : crises comitiales sur décompensation diabétique  
découverte, associée à l'introduction du traitement par  
DEROXAT

Traitement des convulsions : VALIUM en intra musculaire à 10 mg

Observations diverses :

Imputabilité : **DEROXAT : C2S2**

## Cas n°19

La patiente âgée de 88 ans entre aux urgences pour crises comitiales.

Cette patiente n'a pas d'antécédents familiaux et personnels d'épilepsie.

Cette patiente, âgée, souffre depuis quatre mois d'un syndrome de glissement qui a motivé la mise en place cinq jours avant ses crises convulsives d'un traitement antidépresseur par DEROXAT® (1-0-0).

La patiente présente également dans les trois jours précédant l'évènement une anorexie associée à une adipsie quasi complètes.

La TDM effectuée le jour de son arrivée ne présente pas d'anomalies.

Il est découvert le jour même une forte hyperglycémie : 23,4mmol/l, pouvant être responsable des crises.

L'état d'alimentation de la patiente ainsi que son âge, peuvent laisser supposer qu'elle présente une insuffisance rénale, susceptible de diminuer l'élimination de l'antidépresseur.

**Le diagnostic final de crises comitiales sur décompensation diabétique associée à l'introduction du DEROXAT a été retenu.**

### 3.4.4.6-Convulsions et sevrage aux benzodiazépines

Patient : femme

Age : 22 ans

cas n°20

Antécédents : syndrome dépressif depuis 3 mois  
appendicectomie  
ménisectomie du genou gauche

Traitement à l'entrée : entrée le 18.03.1999

| traitement  | posologie | début        | fin      |
|-------------|-----------|--------------|----------|
| FLOXYFRAL   | 1-0-1     | Janvier 1999 | NA       |
| EQUANIL 400 | 1-1-1     | Janvier 1999 | NA       |
| XANAX 0,5   | 1-1-1     | Janvier 1999 | NA       |
| STILNOX     | 0-0-0-1   | Janvier 1999 | 18.03.99 |
|             |           |              |          |

Observance thérapeutique : La patiente n'a pas mangé le soir avant l'évènement.

Elle a arrêté brutalement le XANAX une semaine avant la crise d'épilepsie.

Examens : EEG : tracé de fond un peu irrégulier, alternant ondes lentes et aiguës parfois très aiguës, diffuses, accentuées par l'hyperpnée

Bilan biologique : rien à signaler

Diagnostic final : crise d'épilepsie suite probablement à un arrêt trop brutal du XANAX

Traitement des convulsions : pas de traitement

Observations diverses : patiente sortie avec reprise du traitement par XANAX.

Imputabilité : **FLOXYFRAL : C1S1**

L'imputabilité du FLOXYFRAL® est douteuse devant l'évidence du sevrage au XANAX®.

### 3.4.4.7-Convulsions et traitement antiépileptique

Patient : femme

Age : 30 ans

cas n°21

Antécédents : épilepsie

diabète insulino-dépendant

thyroïdectomie

coma hypoglycémique en 1997

Traitement à l'entrée : entrée le 10.12.98

| traitement          | posologie   | début    | fin      |
|---------------------|-------------|----------|----------|
| EFFEXOR 25          | 2-0-0       | 28.11.98 | 10.12.98 |
| NEULEPTIL 4%        | 80 gtt/jour | ?        | NA       |
| DEPAKINE CHRONO 500 | 1-1-1       | ?        | 10.12.98 |
| NEURONTIN 400       | 1-1-1       | ?        | NA       |
| TEGRETOL 200        | 1-1-1-1     | ?        | NA       |
| VALIUM 5            | 0-0-1       | ?        | NA       |

Observance thérapeutique : non respect de la prescription

Examens : EEG : tracé lent, focalisation temporale droite, absence de paroxysmes

Bilan biologique : tégrétolémie : 2,69 mg/l  
dépakinémie : 28,5mg/l  
glycémie : 13,7mmol/l

Diagnostic final : deux crises généralisées suite à un sous-dosage en antiépileptiques plus introduction de l'antidépresseur

Traitement des convulsion : modification du traitement par TEGRETOL 200 remplacé par TEGRETOL LP 400 1-0-1

Imputabilité : EFFEXOR 25 : C1S1

## Cas n°21

Cette patiente âgée de 30 ans arrive aux Urgences suite à deux crises d'épilepsie généralisées.

Elle est épileptique et a un lourd traitement antiépileptique qu'elle ne respecte pas. Ceci est confirmé par les dosages sanguins.

Il a par ailleurs été introduit dix jours auparavant dans son traitement EFFEXOR®25 à la posologie de deux comprimés le matin. Il est à noter que cette patiente est également sous neuroleptique.

Il faut également noter que cette patiente est traitée par une benzodiazépine, et qu'une mauvaise observance a pu entraîner un sevrage.

L'association de deux médicaments potentiellement épileptogènes chez une patiente épileptique à peut-être favorisé la survenue des crises, mais la non observance a dû jouer un rôle déterminant.

**L'imputabilité de EFFEXOR®25 dans la survenue de ces crises est donc douteuse.**

### 3.4.4.8-Convulsions et processus expansif

Patient : femme

Age : 37 ans

cas n°22

Antécédents : dysplasie osseuse fibreuse frontale droite opérée en 1985  
puis greffe osseuse  
névralgie séquellaire du trijumeau  
syndrome dépressif réactionnel

Traitement à l'entrée : entrée le 13.01.1999

| traitement     | posologie | début | fin      |
|----------------|-----------|-------|----------|
| LAROXYL 25     | 1-0-0     | 1996  | 14.01.99 |
| LAROXYL 50     | 0-0-1     | 1996  | 14.01.99 |
| TERCIAN 25     | 0-0-1     | 1994  | 14.01.99 |
| TEGRETOL LP200 | 1-1-1     | 1994  | NA       |
| IMOVANE        | 0-0-1     | 1994  | 14.01.99 |
| XANAX          | ?         |       | 14.01.99 |

Observance thérapeutique : apparemment correcte

Examens : EEG : 13.01.99 : état de mal partiel frontal droit  
14.01.99 : état de mal frontal droit  
18.01.99 : persistance de troubles  
TDM : aspect post opératoire banal frontal droit

Bilan biologique : tégrétolémie : 5,1 mg/l

Diagnostic final : crise comitiale généralisée  
ralentissement psychomoteur avec absences depuis 10 jours

Traitement des convulsions : DEPAKINE au pousse seringue(jusqu'à 4 ampoules  
par jour)

Imputabilité : LAROXYL : C1S1

L'imputabilité du LAROXYL® est douteuse chez cette patiente qui a convulsé dans le cadre d'une dysplasie osseuse, comme l'a confirmé l'EEG.

Il faut tout de même signaler que l'association d'un antidépresseur et d'un neuroleptique ont pu favoriser l'apparition de cet épisode chez cette patiente.

#### 3.4.4.9-Malaises probables

Parmi les patients sous antidépresseur entrés pour convulsions, quatre avaient semble-t-il plutôt fait un malaise.

- Une patiente épileptique, respectant son traitement (dosages plasmatiques dans la fourchette thérapeutique) a présenté un "malaise avec flou visuel et troubles de l'équilibre". Cette patiente était sous DEROXAT® à la posologie normale de un comprimé le matin.

Nous avons conservé ce cas car à son entrée le DEROXAT® a été arrêté. La patiente n'a pas été hospitalisée en service spécialisé, elle est rentrée chez elle.

Cette patiente présenterait ce type de malaise régulièrement.

- Une patiente sous PROZAC® depuis environ deux mois avant son hospitalisation est entrée pour malaise avec perte de connaissance. Elle présentait une asthénie importante depuis deux mois.

Un EEG a été réalisé aux Urgences, il était normal. La patiente n'a pas été hospitalisée en service spécialisé. Le diagnostic final émis aux Urgences est un probable malaise vagal.

Son traitement par antidépresseur n'a pas été arrêté.

- Un patient sous FLOXYFRAL® et ARICEPT® a été hospitalisé suite à un "malaise avec chute et perte de connaissance". A son entrée le FLOXYFRAL® a été arrêté et remplacé par DEROXAT®.

- Un patient sous PROZAC® et ATHYMIL® est entré pour syncope ou épilepsie.

Nous n'avons pas exclu ces patients de l'étude car le diagnostic n'était pas sûr. De plus, chez deux patients, le traitement antidépresseur a été interrompu.

Dans 27 cas sur les 31 de convulsions survenues chez des patients sous antidépresseur, ces derniers avaient une imputabilité douteuse. Celle-ci n'exclut cependant pas la responsabilité des antidépresseurs. Ces médicaments ont en effet pu jouer un rôle favorisant dans la survenue des convulsions.

Chez les patients ayant convulsé dans le cadre d'un alcoolisme, il est difficile de voir la part de responsabilité des antidépresseurs, en effet, l'alcool elle même peut être responsable de convulsions et de plus les patients alcooliques ont souvent une observance vis à vis de leurs traitements plus que douteuse.

Chez les patients ayant convulsé dans les suites d'un AVC, les antidépresseurs ont éventuellement joué un rôle mineur. Il faut cependant ne pas oublier que toutes les personnes concernées étaient âgées et avaient donc une moins bonne élimination rénale.

On peut noter que tous les patients épileptiques connus qui ont convulsé sous antidépresseur sans cause particulière avaient dans leur traitement une association de médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène : soit deux antidépresseurs, soit un antidépresseur et un neuroleptique.

Deux patients sur les trois qui présentaient une première crise d'épilepsie sans cause retrouvée avaient également une association de médicaments épileptogènes.

## **CONCLUSION**

**Thèse soutenue par : Gwénaél MILIN et Claire LOUIS**

**Titre : Convulsions et antidépresseurs**

**Etude réalisée au service des Urgences médicales du C.H.R.U. de Grenoble  
du 6 Octobre 1998 au 6 Avril 1999.**

## **4. CONCLUSION**

Notre étude sur les convulsions sous antidépresseurs a été effectuée à partir de 114 dossiers de convulsions et 296 dossiers de patients sous antidépresseurs recueillis en prospectif d'Octobre 1998 à Avril 1999 parmi les 8813 patients entrant au service des Urgences.

Parmi les 114 patients entrant pour convulsions, 31 étaient sous antidépresseurs ; on peut donc conclure avec un risque d'erreur inférieur ou égal à 5%, qu'il existe une relation certaine entre la survenue de convulsions et le traitement antidépresseur.

Dans la majorité des cas relevés, nous avons montré que les antidépresseurs ont favorisé l'apparition de convulsions chez des patients épileptiques, ou déjà traités par d'autres médicaments épileptogènes, ou présentant des facteurs prédisposants.

Les antidépresseurs ne semblent pas déclencher les crises convulsives mais plutôt favoriser leur apparition dans certaines situations à risque.

Cet effet indésirable était déjà décrit pour les antidépresseurs tricycliques mais peu pour les antidépresseurs de seconde génération (ISRS, IRSNA et autres). Dans notre étude, des convulsions sont survenues indifféremment avec toutes les classes d'antidépresseurs, ils sont donc tous capables d'abaisser le seuil épileptogène.

Cet effet indésirable ne pourra donc pas être considéré comme un critère de choix d'une classe d'antidépresseurs par rapport à une autre lors de la mise en place d'un traitement antidépresseur chez les patients épileptiques. Il convient aussi d'être prudent lors de la prescription d'antidépresseurs chez les patients déjà traités par des neuroleptiques et d'éviter la prescription de deux antidépresseurs.

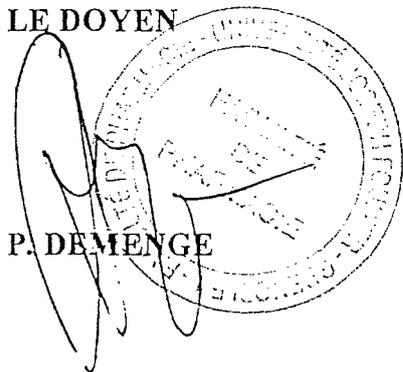
Le développement de nouvelles molécules, d'emploi de plus en plus facile, dans le traitement de la dépression n'exclut pas pour autant le risque d'apparition d'effets indésirables.

Il semble que la surveillance du traitement et son suivi soient les garants de la réussite du traitement.

Le rôle du pharmacien dans le domaine de la pharmacie clinique est donc primordial; il devra vérifier la bonne observance du traitement, noter l'apparition d'effets indésirables et mettre en garde le patient contre toute tentative personnelle de modification ou d'arrêt du traitement.

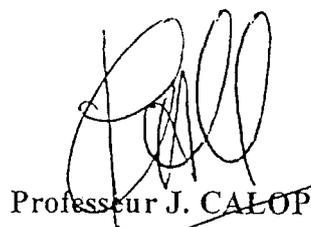
**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le

**LE DOYEN**



**P. DEMENGE**

**LE PRESIDENT DE THESE**



**Professeur J. CALOP**

# **BIBLIOGRAPHIE**

## 5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (8) **AGENCE DU MEDICAMENT.**  
Fiches de transparence. 1997
- (22) **AMABEOKU GJ.**  
The involvement of noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in imipramine induce seizures in mices.  
*Experientia, 1993, 49 : 859-864.*
- (10) **BALDESSARINI RJ.**  
Médicaments et traitements des troubles psychiatriques : dépression et manie.  
In GOODMAN and GILMAN, les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, 9 ème édition, HARDMAN JG, LIMBIRD LE, Paris, 1996: 436-450.
- (9) **BONNARDY P, DESMEULES J, DAYER P.**  
Meilleure tolérance aux antidépresseurs : réputation surfaite ?  
*Med. & Hyg, 24 Avril 1996, 2114 : 823-828.*
- (7) **BRYOIS ET FERRERO F.**  
Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS).  
*Med. & Hyg, 15 Janvier 1997, 2146 : 87-88.*
- (16) **CHEN Y, BARBOTEU M, TABOULET P, LE GALL JR.**  
Convulsions et arrêt circulatoire lors d'une intoxication par la fluvoxamine et la paroxétine.  
*Therapie, 1998 Mar-Apr, 53(2) : 165-7.*
- (20) **DAILEY JOHN.W, YAN QS, MISHRA PK, BURGER RL, JOBE PC.**  
Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats.  
*J Pharmacol. Exp. Ther., 1992 Fevrier, 260(2) : 533-540.*

- (23) **DAILEY JOHN.W, NARITOKU, DEAN.K.**  
Antidepressant and seizures : Clinical Anecdotes Overshadow Neuroscience.  
*Biochem Pharmacol., 1996, 52 : 1323-1329.*
- (1) **DANZIGER N, ALANOWITCH S.**  
NEUROLOGIE, MED LINE, 2ème ed, ed ESTEM, Paris, 1997.
- (14) **DIANE M.SKOWRON, PHARM D, and GLEN L.STIMMEL,  
PHARM D, FCCP.**  
Antidepressants and the risk of seizures,  
*Pharmacotherapy, 1992, 12(1) : 18-22.*
- (4) **EYRAUD C.**  
La dépression et ses traitements en 1996. Enquête en officine à Grenoble.  
*Thèse Pharmacie, Grenoble, 1997.*
- (18) **HARMANT J, VAN RIJCKEVORSEL-HARMANT K, DE BARSY TH,  
HENDRICKS B.**  
Fluvoxamine:an antidepressant with low (or no) epileptogenic effect.  
*Lancet, August 11, 1990 : 336-386.*
- (3) **Impact internat 97**
- (14) **JICK SS, JICK H, KNAUSS TA, DEAN AD.**  
Antidepressant and convulsion.  
*J.Clin.Psychopharmacol., August 1992, 12(4) : 241-5.*
- (17) **LEVINE R, KENIN M, HOFFMAN JS, DAY-KNEPPLE E.**  
Grand Mal Seizure Associated With The Use of Fluoxetine.  
*J.Clin.Psychopharmacol., 14 (2), April 1994 : 145-146.*

**(11) MARTINDALE W.**

The extra pharmacopoeia, 30<sup>ème</sup> edition, Reynolds J, 1993, London : 243-275.

**(2) MIHOUT B, ONNIENT Y.**

Décision en neurologie. Ed du vigot, Paris, 1996: 161-171.

**(12) OLIER JP, LOO H.**

Chimiothérapie antidépressive In OLIER JP, POIRIER MF, LÔO H, Les maladies dépressives, Flammarion, Paris, 1998 : 377-406.

**(6) PREAUBERT G.**

Mécanisme d'action des antidépresseurs.

*Thèse médecine, Grenoble, 1997.*

**(19) REGINA W, VANDEL S.**

Fluvoxamine et syncope convulsivante ? A propos d'un cas.

*Thérapie, 1998 Sept-Oct, 53(5) : 504-505.*

**(5) VIDAL.**

Edition du VIDAL, Paris, 1998.

**(21) WARE MR, STEWART RB.**

Seizures associated with fluoxetine therapie.

*Ann Pharmacother, 1989 May, 23 : 428.*

**(13) WROBLENSKI B, MAC COLGAN K et al.**

The incidence of seizures during Tricyclic Antidepressant Drug Treatment in a Brain-Injured Population.

*J.Clin.Psychopharmacol, 1990, 10 : 124-128.*

**ANNEXES**

## 6. ANNEXES

### Abréviations utilisées

- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
  
- **EEG** : Electroencéphalogramme
  
- **IC** : Intervalle de confiance de l'odds ratio
  
- **IMAO** : Inhibiteur des Monoamines Oxydases
  
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
  
- **ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
  
- **IRSNA** : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
  
- **OR** : Odds Ratio
  
- **RR** : Risque Relatif
  
- **TCA** : Temps de Céphaline Activé
  
- **TDM** : Tomodensitométrie
  
- **TP** : Taux de Prothrombine

## Taux plasmatiques thérapeutiques des médicaments antiépileptiques

| Médicaments      | Taux thérapeutiques | Taux toxiques  |
|------------------|---------------------|----------------|
| Acide valproïque | 50-100 µg/ml        | >130-150 µg/ml |
| Carbamazépine    | 4-12 µg/ml          | >12-15 µg/ml   |
| Clonazépan       | 20-70 µg/l          |                |
| Ethosuximide     | 40-80 µg/ml         | >100 µg/ml     |
| Phénobarbital    | 10-30 µg/ml         | >30 µg/ml      |
| Phénytoïne       | 5-15 µg/ml          | >20 µg/ml      |
| Primidone        | 5-10 µg/ml          |                |
| Progabide        | 800 µg/l            |                |

## Convulsions aux urgences médicales

Nom :  
Prénom :  
Sexe :  
Age :

N° dossier :  
Date d'entrée :

### ANTÉCÉDENTS :

Epilepsie   
Traumatisme cranien   
Autres :

### TRAITEMENT À L'ENTRÉE (Antidépresseurs et médicaments associés, automédication éventuelle)

| Médicaments | Voie d'administration | Posologie | Début | Fin |
|-------------|-----------------------|-----------|-------|-----|
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |
|             |                       |           |       |     |

Respect de la prescription    OUI     NON

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES:

-EEG :

-TDM :

-IRM :

-Radiographies :

BILAN BIOLOGIQUE :

-Natrémie :

-Autres :

SEVRAGE AUX BENZODIAZÉPINES :            OUI             NON

—> Si OUI,

laquelle :

posologie :

date du sevrage :

ALCOOLISME

-Intoxication alcoolique

-Alcoolisme chronique

-Sevrage alcoolique

-Alcoolémie :

DIAGNOSTIC FINAL :

TRAITEMENT ÉVENTUEL DES CONVULSIONS :

ÉVOLUTION :

Sortie des urgences :

-retour au domicile

-mutation dans un autre service, lequel :

TABLEAU I. — Table de décision combinant les critères chronologiques (C).  
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

| ADMINISTRATION du médicament :   | Délai d'apparition de l'événement  |                  |                  |                  |                  |                  |                |
|--|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|
|  | très suggestif                     |                  |                  | compatible       |                  |                  | incompatible   |
| ARRÊT du médicament  | READMINISTRATION du médicament (R) |                  |                  |                  |                  |                  |                |
|  | R <sub>(+)</sub>                   | R <sub>(0)</sub> | R <sub>(-)</sub> | R <sub>(+)</sub> | R <sub>(0)</sub> | R <sub>(-)</sub> |                |
| Evolution suggestive :<br>régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt   | C <sub>3</sub>                     | C <sub>3</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>3</sub>   | C <sub>2</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>0</sub> |
| Evolution non concluante :<br>régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté) | C <sub>3</sub>                     | C <sub>2</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>3</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>0</sub> |
| Evolution non suggestive :<br>absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)   | C <sub>1</sub>                     | C <sub>1</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>1</sub>   | C <sub>0</sub> |

R<sub>(+)</sub> : positive, l'événement récidive; R<sub>(0)</sub> : non faite ou non évaluable; R<sub>(-)</sub> : négative, l'événement ne récidive pas.  
C<sub>3</sub> : chronologie vraisemblable; C<sub>2</sub> : plausible; C<sub>1</sub> : douteuse; C<sub>0</sub> : paraissant exclure le rôle du médicament.

TABLEAU II. — Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).  
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

| SÉMILOGIE (clinique ou paraclinique) : | Évocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé) |   |                  | Autres éventualités sémiologiques |                  |                  |
|--|---|---|------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|
|  | AUTRE EXPLICATION NON MÉDICAMENTEUSE  | EXAMEN COMPLÉMENTAIRE SPÉCIFIQUE FIABLE (L) |                  |                                   |                  |                  |
| L <sub>(+)</sub>                       |   | L <sub>(0)</sub>                            | L <sub>(-)</sub> | L <sub>(+)</sub>                  | L <sub>(0)</sub> | L <sub>(-)</sub> |
| absente (après bilan approprié)        | S <sub>3</sub>  | S <sub>3</sub>                              | S <sub>1</sub>   | S <sub>3</sub>                    | S <sub>2</sub>   | S <sub>1</sub>   |
| possible (non recherchée ou présente)  | S <sub>3</sub>  | S <sub>2</sub>                              | S <sub>1</sub>   | S <sub>3</sub>                    | S <sub>1</sub>   | S <sub>1</sub>   |

L<sub>(+)</sub> : test de laboratoire positif; L<sub>(0)</sub> : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré; L<sub>(-)</sub> : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).

S<sub>3</sub> : sémiologie vraisemblable; S<sub>2</sub> : plausible; S<sub>1</sub> : douteuse.

TABLEAU III. — Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).

Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II.

| Chronologie    | Sémiologie     |                |                |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                | S <sub>1</sub> | S <sub>2</sub> | S <sub>3</sub> |
| C <sub>0</sub> | I <sub>0</sub> | I <sub>0</sub> | I <sub>0</sub> |
| C <sub>1</sub> | I <sub>1</sub> | I <sub>1</sub> | I <sub>2</sub> |
| C <sub>2</sub> | I <sub>1</sub> | I <sub>2</sub> | I <sub>3</sub> |
| C <sub>3</sub> | I <sub>3</sub> | I <sub>3</sub> | I <sub>4</sub> |

I<sub>4</sub> : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I<sub>3</sub> : vraisemblable; I<sub>2</sub> : plausible; I<sub>1</sub> : douteuse; I<sub>0</sub> : paraissant exclue.

### Critères sémiologiques

Les critères « sémiologiques » concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisant éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

#### Sémiologie proprement dite

Deux possibilités :

- évocatrice : (clinique ou paraclinique) du rôle de ce médicament,
- autres éventualités sémiologiques.

#### Facteur favorisant

Un facteur très favorisant et bien validé (qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un état physiologique sous-jacent ou d'une interaction médicamenteuse



# Serment des Apothicaïres

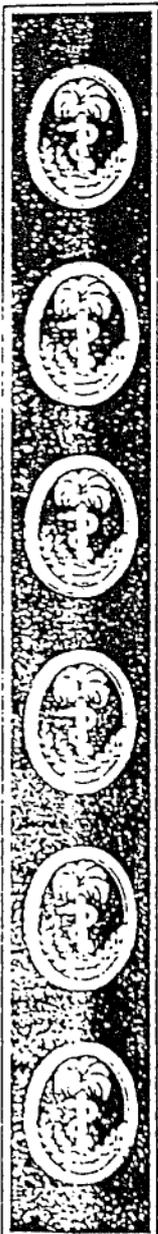
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



MOTS-CLES :

Convulsions - Antidépresseurs - Etude

RESUME :

Afin d'étudier l'implication des antidépresseurs dans la survenue de convulsions, nous avons réalisé une enquête dans le service des Urgences médicales du C.H.U de Grenoble.

Sur les 6 mois d'étude, 8813 patients ont été admis aux Urgences, parmi ceux-ci, 114 sont entrés pour convulsions et nous avons relevé 296 prescriptions d'antidépresseurs.

Finalement, 31 patients ont convulsé sous antidépresseurs.

Les convulsions sont survenues avec toutes les classes d'antidépresseurs avec une prédominance pour les ISRS, mais ceux-ci sont également les plus prescrits.

Les imipraminiques semblent les plus impliqués dans l'apparition de convulsions et la tianeptine semble la moins impliquée.

Dans la majorité des cas, les patients entrés pour convulsions sous antidépresseurs présentaient des facteurs associés susceptibles de provoquer des crises convulsives.

Les résultats statistiques montrent qu'il existe une relation certaine entre la survenue de convulsions et les traitements antidépresseurs pour un risque d'erreur inférieur à 5%.

Nous avons cependant étudié l'imputabilité des antidépresseurs dans chaque cas et retrouvé une imputabilité douteuse dans 27 cas sur les 31, plausible dans 2 cas et vraisemblable dans 2 cas.

Finalement, les antidépresseurs ont favorisé l'apparition de convulsions chez les patients épileptiques ou déjà traités par d'autres médicaments épileptogènes ou présentant des facteurs prédisposants.