



**HAL**  
open science

# Prise en charge thérapeutique des adolescents atteints d'épilepsie généralisée idiopathique dans une cohorte Marseillaise suivie entre 2001 et 2019

Julie Chavany

► **To cite this version:**

Julie Chavany. Prise en charge thérapeutique des adolescents atteints d'épilepsie généralisée idiopathique dans une cohorte Marseillaise suivie entre 2001 et 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02969344

**HAL Id: dumas-02969344**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02969344v1>**

Submitted on 16 Oct 2020

**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.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix\***Marseille** Université

**Prise en charge thérapeutique des adolescents atteints d'épilepsie généralisée  
idiopathique dans une cohorte Marseillaise suivie entre 2001 et 2019.**

## **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 29 Juin 2020**

**Par Madame Julie CHAVANY**

**Née le 11 avril 1990 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur CHABROL Brigitte**

**Président**

**Monsieur le Professeur MILH Mathieu**

**Directeur**

**Madame le Professeur TREBUCHON Agnès**

**Assesseur**

**Madame le Docteur VILLENEUVE Nathalie**

**Assesseur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix\***Marseille Université**

**Prise en charge thérapeutique des adolescents atteints d'épilepsie généralisée  
idiopathique dans une cohorte Marseillaise suivie entre 2001 et 2019.**

## **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 29 Juin 2020**

**Par Madame Julie CHAVANY**

**Née le 11 avril 1990 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur CHABROL Brigitte**

**Président**

**Monsieur le Professeur MILH Mathieu**

**Directeur**

**Madame le Professeur TREBUCHON Agnès**

**Assesseur**

**Madame le Docteur VILLENEUVE Nathalie**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	<b>1 - Pr. Georges LEONETTI</b>
<b>Vice-Doyen aux affaires générales</b>	<b>2 - Pr. Patrick DESSI</b>
<b>Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller</b>	<b>3 - Pr. Philippe BERBIS</b>
	<b>4 - Pr. Patrick VILLANI</b>

### Assesseurs :

<b>aux études à</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Kathia CHAUMOITRE</b>
<b>la recherche</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Louis MEGE</b>
<b>à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Justin MICHEL</b>
<b>Groupements Hospitaliers de territoire</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Stéphane BERDAH</b>
<b>aux masters</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Noël ARGENSON</b>
	<b>:</b>	<b>Pr. Pascal ADALIAN</b>

### Chargés de mission :

<b>sciences humaines et sociales</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Pierre LE COZ</b>
<b>relations internationales</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Stéphane RANQUE</b>
<b>DU/DIU</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Véronique VITTON</b>
<b>DPC, disciplines médicales &amp; biologiques</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Frédéric CASTINETTI</b>
<b>DPC, disciplines chirurgicales</b>	<b>:</b>	<b>Dr. Thomas GRAILLON</b>

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	----------	------------------------------

### Chargés de mission

<b>PACES – Post-PACES</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Régis GUIEU</b>
<b>DFGSM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Anne-Laure PELISSIER</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marie-Aleth RICHARD</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marc BARTHET</b>
<b>Préparation aux ECN</b>	<b>:</b>	<b>Dr Aurélie DAUMAS</b>
<b>DES spécialités</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Pierre-Edouard FOURNIER</b>
<b>DES stages hospitaliers</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Benjamin BLONDEL</b>
<b>DES MG</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Christophe BARTOLI</b>
<b>Démographie médicale</b>	<b>:</b>	<b>Dr. Noémie RESSEGUIER</b>
<b>Etudiant</b>	<b>:</b>	<b>Elise DOMINJON</b>

### **ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE**

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

**1er cycle** : **Madame Estelle**  
**2ème cycle** : **BOISSIER Madame**  
**Cécile NINA**

### **ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION**

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

**Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle** : **Madame Béatrice CAORS**  
**Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle** : **Madame Joannie HENRY**  
**Mutualisation des enseignements** : **Madame Géraldine DEPRES**

### **ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

**Chargée de mission** : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**  
**Chargé de mission** : **Monsieur Christophe ROMAN**

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



**EMERITAT****2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

**2009**

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

**2010**

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

**2011**

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

**2012**

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

**2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)**

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl ( <i>disponibilité</i> )	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
*DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre*  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)  
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)  
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301****MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303****MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

**NEPHROLOGIE 5203**

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NUTRITION 4404****NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)



**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)  
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 OVAERT Caroline (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANÇON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## Remerciements

Au **Professeur Chabrol**, merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci de m'avoir transmis dès mon externat votre passion de la pédiatrie et particulièrement de la neuropédiatrie. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

Au **Pr Agnès Trebuchon**, merci pour l'immense honneur que vous nous faites en jugeant ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Au **Dr Nathalie Villeneuve**, merci pour votre grande participation à ce travail, votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez recevoir les sentiments et ma gratitude les plus respectueux.

Au **Professeur Mathieu Milh**, mon directeur de thèse, merci pour vos conseils judicieux. Mais aussi merci de m'avoir offert l'occasion de réaliser une année recherche. Veuillez recevoir les sentiments et ma gratitude les plus respectueux.

Au reste de l'équipe de neuropédiatrie, le **Dr Anne Lepine**, le **Dr Frédérique Audic**, le **Dr Aline Cano**, le **Dr Béatrice Desnous**, le **Dr Chloé Di Meglio**, le **Dr Celia Hoebeke**. Merci de m'avoir transmis votre savoir, votre expérience et la passion de la neuropédiatrie. Merci de m'accueillir au sein de votre équipe.

Au **Dr Philippe Minodier** et le reste de l'équipe des urgences pédiatriques Nord. Merci de m'avoir guidé dans mes premiers pas d'interne.

Au service de St Musse à Toulon, le **Dr Paul Casha**, le **Dr Chamouilli**, le **Dr Emilie Fraile Caietta**, le **Dr Lyèce Belahbib**, le **Dr Audrey Bersani**, le **Dr Rizlène Barbut**, le **Dr Clémence Bevilacqua**, merci de m'avoir fait confiance et de me permettre de rejoindre bientôt votre équipe.

Au **Pr Michel** et l'équipe de la réanimation pédiatrique particulièrement le **Dr Clément Hamouche**, et le **Dr Céline Grimaldi**, merci pour la transmission de votre savoir même dans des situations difficiles.

Au **Pr Tsimaratos** et toute l'équipe du 16<sup>ème</sup> le **Pr Rachel Reynaud**, le **Dr Bertrand Roquelaure**, le **Dr Céline Roman**, le **Dr Marie Edith Coste**, Le **Dr Florent Cornu**, le **Dr Florentine Garaix**, le **Dr Caroline Rousset-Rouvière**, le **Dr Mathilde Cailliez**, le **Dr Danièle Bruno**, le **Dr Justine Perrin**, le **Dr Emeline Marquant**, le **Dr Sarah Castets**, et particulièrement le **Dr Alexandre Fabre** pour m'avoir encadrée dans la réalisation de mon premier article. Une équipe formidable, et à l'écoute.

Au service du **Pr Rodriguez**, et au **Pr Billette de Villemeur**, le **Dr Florence Renaldo**, le **Dr Diane Doummar**, le **Dr Marie Christine Nougues**, le **Dr Arnaud Isapof**, le **Dr Bénédicte Heron**, le **Dr Pauline Garzon** et le **Dr Hann Triboulet**. Merci de m'avoir accueillie à Paris et pour votre soutien pendant cette situation exceptionnelle. Merci pour le partage de vos connaissances et de votre expérience.

A l'équipe de l'INMED, **Laurent Aniksztejn**, **Hélène Becq**, **Najoua Biba**, **Pierre Pascal Lenck Santini**, **Julien Denis**. Merci de m'avoir ouvert au monde de la recherche et de m'avoir fait une place au sein du laboratoire.

Merci à mes collègues, co-internes tout au long de mon internat,

A tous mes co-internes des urgences Nord, pour tous les rires et souvenirs partagés.

A **Francesca, Morgane** et **Julien** pour les moments partagés en DIU ou au 6<sup>ème</sup>, les joies et difficultés de la neuropédiatrie,

A la bande du 16, **Coline, Nathaniel, Amélie, Karine** et **Floriane**, une super équipe solidaire et encore un semestre avec beaucoup de rires.

Aux parisiennes, **Coline, Pauline** (et ses chats), **Sidney** et **Anna**, merci de votre accueil chaleur (vous m'avait prouvée que tous les parisiens ne sont pas froids et aigris), de votre soutien, d'avoir égayé ces mois parisiens (sous la pluie, les grèves, le covid, le confinement...). Vous avez mis du soleil dans ma vie parisienne et avez embelli mon 30<sup>ème</sup> anniversaire de confiné.

Merci à ma famille,

A **Luc**, mon partenaire, mon co-équipé, toujours là pour m'encourager et croire en moi. Merci pour ton amour, ton soutien dans chacun de mes choix même pendant les 6 mois (même 7) loin de chez nous.

A **mes parents**, merci de m'avoir soutenue depuis toutes ces années, du début avec la récitation des textes jusqu'à aujourd'hui ma thèse. Merci d'avoir cru en moi, d'être fier de moi chaque jour.

A **ma grand-mère**, présente aujourd'hui comme tu te l'étais promis.

A **ma marraine**, qui n'est plus là aujourd'hui, mon plus grand soutien et qui me manque chaque jour.

Merci à mes amis,

**Vanessa** et **Léa**, les Toulonnaises, mes amies de toujours. Merci de votre écoute et merci pour ses moments partagés depuis tant d'années. Une pensée aussi à **Anthony** et **Thibaut**. On vous rejoint bientôt dans le Var!

A **Sarah** et **Sophie**, même si la distance nous sépare, vous restez dans mon cœur, vous et chacun des souvenirs partagés ensemble depuis l'externat : la BU (bandelette urinaire), les soirées, nos fous rires... Merci d'être toujours là pour moi malgré la distance. Grâce à vous je suis restée un ROC !

A **Ornella** et **Margaux**, merci pour votre écoute et votre soutien. Merci à Ornella pour tes précieux conseils et de me permettre d'être la marraine de la jolie Carla. Merci à Margaux pour ton énergie et tes danses endiablées.

A mes amies pédiatres : à **Sophie B**, **Sophie F** et **Eve**, à notre rencontre et notre amitié née en néonate, à tous ses souvenirs passés et futurs ! A **Mathilde** la plus gynéco des pédiatres, et à encore pleins d'apéro au soleil ! A **Victoria**, **Bertille** et **Coline**.

A toute la team des Marseillais : **Alexiane**, **Sophie G**, **Gaby**, les sous colles resteront gravées à jamais (la sous colle d'ophtamo et le COFER !!) mais aussi à **Lilia**, **Camille**, **Aude**, **Marion**, **Amin**, **Simon**, **Emeric**, **Axel**, **Yann**, **Aziz**, **Mathieu**, **Panneuf**, et **Lola** pour nos soirées P2-D1, le Caraïbes, les parties de Time's up, les vacances à Ascain et j'en passe.

## Table des matières

Introduction.....	2
Patients et Méthodes.....	5
Résultats .....	7
- Nombre de patients et genre .....	7
- Age de découverte.....	7
- Période de suivi .....	7
- Antécédents personnels et familiaux .....	8
- Type de crise et syndromes.....	8
- Electro encéphalogramme (EEG) initial.....	10
- Prise en charge thérapeutique.....	10
- Résultats généraux.....	10
- Prise en charge thérapeutique avant et après 2015.....	13
- Observance thérapeutique .....	14
- Complications de l'épilepsie ou du traitement.....	14
Discussion .....	15
Traitement des EGI.....	15
EGI une maladie chronique : un traitement au long court.....	17
- Sevrage thérapeutique .....	17
- Choix du traitement antiépileptique .....	17
- Conséquences d'une épilepsie non contrôlée.....	18
Femmes épileptiques et traitement.....	19
- Effets tératogènes des antiépileptiques.....	19
- Options thérapeutiques .....	20
- Conséquences pratiques des modifications de prescriptions.....	21
Avantages et limites de notre étude.....	23
Conclusion.....	24
Résumé .....	25
Références bibliographiques.....	26
Annexes .....	33
Article .....	37
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	55

## Introduction

En France, 600 000 patients sont atteints d'épilepsie, dont près de la moitié sont âgés de moins de 20 ans. Ainsi l'épilepsie constitue la 2<sup>ème</sup> maladie neurologique la plus fréquente chez l'enfant, après la migraine (1).

Il est nécessaire de distinguer maladie épileptique et crise épileptique. Cette dernière est définie sur le plan physiopathologique comme une hyperactivation brutale, imprévisible, anormalement synchrone de tout ou une partie des neurones corticaux appartenant à différents réseaux neuronaux. Cette hyperexcitabilité neuronale peut débuter au sein d'une région cérébrale localisée (crises focales) ou se propager d'emblée ou secondairement à l'ensemble du cortex cérébral (crises généralisées). Ainsi, il existe autant de signes cliniques que de réseaux neuronaux empruntés même si les crises sont généralement stéréotypées chez un même malade. Le diagnostic d'épilepsie est posé lors de la répétition d'au moins deux crises non provoquées (c'est-à-dire non symptomatiques d'un dysfonctionnement cérébral aigu) survenues à plus de 24 heures d'intervalle, ou d'une seule crise non provoquée si le patient présente un risque de récurrence élevé (supérieur à 60%) (2).

La classification actuelle des épilepsies est syndromique et repose sur l'âge de survenue des premières crises, la nature des manifestations cliniques ainsi que sur le pattern électrophysiologique retrouvé à l'EEG.

Les épilepsies idiopathiques généralisées (EGI) correspondent à un type d'épilepsie caractérisé par :

- des crises avec un début généralisé c'est à dire que l'activité de réseau anormale implique de larges régions cérébrales, sur les 2 hémisphères,
- un pattern EEG montrant généralement une activité paroxystique anormale, souvent exprimée sous formes de décharges de pointes ondes généralisées, et un tracé de fond normal
- sans étiologie structurale retrouvée, vraisemblablement d'origine génétique que le ou les gènes en cause soient identifiés ou non. (3,4)

Cliniquement, les crises sont de type absences, myoclonies, toniques, atoniques, ou tonico-cloniques permettant, en fonction de l'âge, une classification en syndrome épileptique : Épilepsie absence de l'enfant (EAE), épilepsie absence de l'adolescent (EAA), épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) et crises tonico-cloniques généralisées seules (CGTC seules) (3,4).



La prise en charge médicamenteuse des EGI, notamment en pédiatrie est mal codifiée car il existe peu d'études cliniques randomisées. Néanmoins, les experts recommandent de débiter le traitement par une monothérapie (5). Malgré l'utilisation croissante des antiépileptiques de nouvelle génération, en particulier la lamotrigine (LTG), le lévétiracétam et le topiramate, le valproate (VPA) reste le plus fréquemment prescrit en pédiatrie (5, 6). Ce dernier est commercialisé en France depuis 1967, et depuis de nombreuses années, est reconnu comme un traitement anti épileptique efficace dans les EGI. Mais depuis le début des années 1980 (7), le VPA a été reconnu comme responsables d'effets tératogènes graves regroupés sous le terme d'embryo-fœtopathie au VPA (Fetal Valproate Syndrome) (7, 8). Ce dernier regroupe des malformations congénitales majeures dont les anomalies de fermeture du tube neural sont les plus fréquentes (10% des enfants exposés), mais aussi des cardiopathies septales et valvulopathies, des malformations génito-urinaires et une dysmorphie faciale caractéristique (7, 8, 9, 10, 11, 12). Plus récemment une augmentation de troubles du développement psychomoteurs (13, 14, 15) et de troubles du spectre autistique (16) ont été mis en évidence.

En 2015, l'HAS (17,18) mais aussi la Commission des affaires européennes de La Ligue internationale contre l'épilepsie (CEA-ILAE) et l'Académie européenne de Neurologie (EAN) (19) ont renforcé ses conditions de prescription et de délivrance chez les filles, adolescentes et jeunes femmes en âge de procréer. Compte tenu des risques tératogènes, ils contre-indiquent l'utilisation du VPA chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et après information des patientes sur les risques tératogènes et les options thérapeutiques. Un formulaire d'accord de soins annuel, co-signé avec le médecin prescripteur, confirme l'information et l'approbation de la patiente (17, 20).

Le choix du traitement antiépileptique est primordial car la persistance des crises d'épilepsie a de lourdes conséquences (sociales, psychologiques, traumatiques) (21, 22). Cheung 2006 (23) a montré que les adolescents épileptiques souffrent de stigmatisation par les autres adolescents qui considèrent que l'épilepsie a un impact physique (handicap mental, risque traumatique et mortel) et social (« moins bons amis ») plus important que la plupart des maladies chroniques. Les EGI sont de bon pronostic sous traitement (taux de rémission, allant de 60 à 80% des patients traités

(24, 25, 26). Mais le taux de guérison, c'est-à-dire l'arrêt des crises sans traitement, est faible. Par conséquent, le traitement se prolonge la plupart du temps à l'âge adulte voir toute la vie (26).

Ainsi, chez les adolescents, il est légitime de mettre en perspective à la fois la prise en charge médicamenteuse des EGI à court terme (efficacité rapide du traitement) ainsi que celle à long terme (efficacité et conséquences sur la vie d'adulte). Pour les jeunes filles, il est également nécessaire de prendre en considération un projet de future grossesse, sans influencer le contrôle de la maladie.

L'objectif de notre étude est d'étudier la prise en charge thérapeutique d'une cohorte marseillaise d'adolescents suivie pour une EGI. Nous faisons l'hypothèse qu'il existe une différence de prise en charge des filles et des garçons, majorée depuis les changements de recommandations en 2015, et conduisant à une perte de chance pour les jeunes filles.

## Patients et Méthodes

Nous avons recueilli rétrospectivement les données des adolescents atteints d'EGI suivis au Centre Hospitalo-Universitaire de La Timone enfants ou à l'Hôpital Henri Gastaut (Marseille), entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2019, et qui répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- 1) Au moins une crise généralisée non provoquée survenant pour la première fois entre 7 et 17 ans
- 2) 1<sup>ère</sup> crise avant le 1<sup>er</sup> janvier 2019
- 3) Développement psychomoteur et examen neurologique normal
- 4) Aucune lésion cérébrale à l'imagerie en lien potentiel avec l'épilepsie
- 5) Cause inconnue de l'épilepsie
- 6) Au moins 2 consultations de suivi à 6 mois d'intervalle

Nous nous sommes intéressés à la population adolescente, définie par l'OMS comme comprise entre 10 et 19 ans. Les âges inférieurs (entre 7 et 9 ans) étaient inclus lorsque les crises d'épilepsie persistaient à l'adolescence (soit après 10 ans).

Nous avons exclu les sujets avec des troubles cognitifs modérés à sévères (QI < 50) ou scolarisés en IME, ULISS ou non scolarisés.

Nous avons analysé le sexe, l'âge lors de la première crise, les antécédents personnels et familiaux au premier degré (parents et fratrie) de crise fébrile (CF) ou d'épilepsie, le type des crises, les anomalies EEG, la prise en charge thérapeutique et la réponse au traitement, les complications éventuelles de l'épilepsie et du traitement.

L'efficacité thérapeutique a été définie comme l'absence de crises au moins entre deux consultations successives, lors des dernières nouvelles. Le délai d'efficacité a été calculé à partir de l'âge de la première crise jusqu'à la date de prescription du traitement efficace.

L'observance était évaluée à l'interrogatoire, et était considérée comme mauvaise devant la présence d'oubli ou d'arrêt spontané du traitement, décidés par le patient lui-même ou ses parents. Les difficultés scolaires étaient évaluées sur l'interrogatoire du patient et de ses parents.

Nous avons ensuite étudié la prise en charge et prescription de VPA, de manière différenciée, avant et après les recommandations de 2015 (17, 18, 19).

Nous avons utilisé les tests du  $\chi^2$  ou de Fisher pour comparer les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives. Un degré de signification  $p < 0,05$  était considéré significatif. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc., New York, USA).

Notre étude a été déclarée auprès de l'AP-HM sur le portail d'accès aux données de santé.

## Résultats

### - Nombre de patients et genre

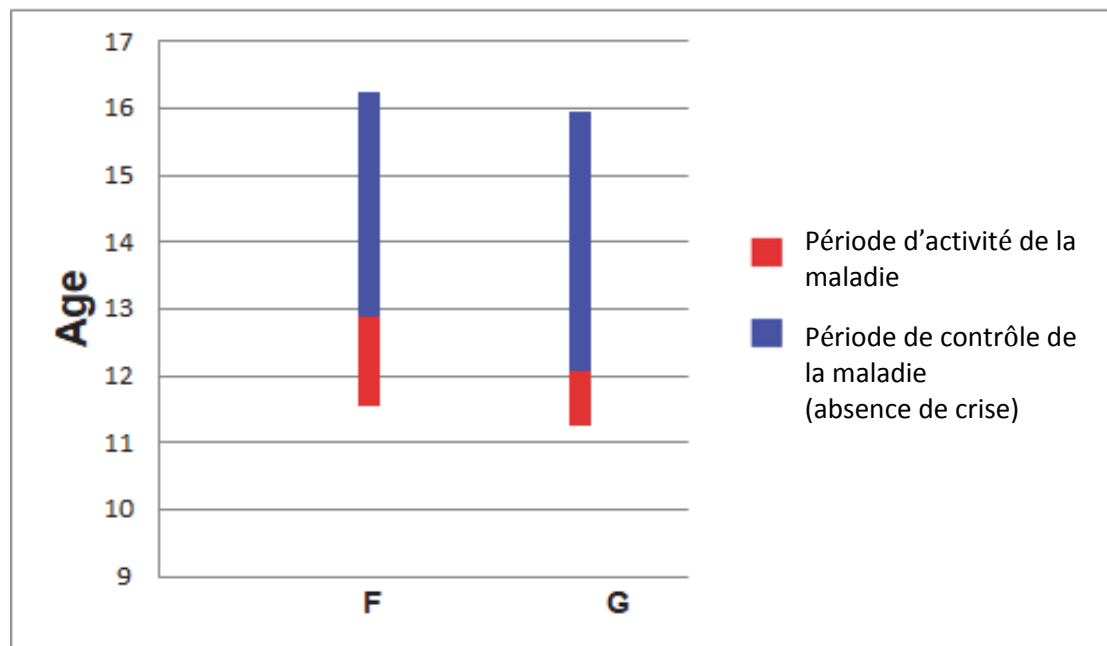
Au total, 151 patients, 87 filles (57,6%) et 64 garçons (42,4%), répondaient aux critères d'inclusion.

### - Age de découverte

L'âge de la première crise était en moyenne de 11,6 ans chez les filles et 11,3 ans chez les garçons.

### - Période de suivi

Les patients étaient suivis en moyenne pendant 4,6 ans dans le groupe des filles et des garçons (minimum 6 mois, maximum 16 ans). L'âge des dernières nouvelles était en moyenne de 16 ans (maximum 28 ans). (Figure 1)



**Figure 1** : Représentation de la période de suivi chez les filles et les garçons (moyennes dans chaque groupe). En rouge la période d'activité de la maladie (débutant par l'âge des premières crises jusqu'à l'âge où le traitement est efficace). En bleu la période de contrôle de la maladie (de l'âge du début d'efficacité thérapeutique jusqu'à l'âge des dernières nouvelles).

#### *- Antécédents personnels et familiaux*

Nous avons retrouvé des antécédents personnels de CF chez 9,2% des filles et 21,9% des garçons et de CF familiales chez 4,6% des filles et 12,5% des garçons ( $p= 0,029$  et  $0,076$  respectivement).

Les antécédents d'épilepsie personnels (EAE, épilepsie focale, et autres types d'épilepsie généralisée) étaient de 20,7% chez les filles et 18,8% chez les garçons ( $p=0,768$ ). Les antécédents familiaux d'épilepsie étaient de 21,8% chez les filles et 18,8% chez les garçons avec principalement des EGI ( $p=0,642$ ).

#### *- Type de crise et syndromes*

Par définition, tous les sujets avaient présenté au moins une crise généralisée tonico-cloniques ou absences ou myoclonies.

41% des patients (34,5% filles et 50% des garçons) étaient classés comme EGI à type épilepsie avec CGTC seules ; 29,1% EMJ (29,9% des filles et 28,1% des garçons) ; 29,8% d'EAA (35,6% des filles et 21,9% des garçons).

15 patients (9,9%) présentaient des CGTC nocturnes, en plus des crises diurnes.

<b>Total</b>	<b>Filles</b>	<b>Garçons</b>	<b>p value</b>
<b>N = 151</b>	<b>N = 87 (57,6 %)</b>	<b>N = 64 (42,4%)</b>	
<b>Antécédents personnels</b>			
- Crises fébriles (14,5%)	8 / 9,2 %	14 / 21,9%	0,029
- Epilepsie enfance* (19,8%)	18 / 20,7%	12 / 18,8%	0,768
<b>Antécédents familiaux</b>			
- Crises fébriles (7,9%)	4 / 4,6%	8 / 12,5%	0,076
- Epilepsie (20,5%)	19 / 21,8%	12 / 18,8%	0,642
<b>Age première crise (années)</b>			
moyenne ± écart-type (11,5 ± 2,2)	11,6 ± 2,3	11,3 ± 2,0	0,403
<b>Syndrome épileptique</b>			0,103
- CGTC seule (41%)	30 / 34,5%	32 / 50%	
- EMJ (29,1%)	26 / 29,9%	18 / 28,1%	
- EAA (29,8%)	31 / 35,6%	14 / 21,9%	
<b>Bonne observance</b>	51,7%	50%	0,869
<b>Décès</b>	1 (16 ans)	0	0,999

\* Epilepsie dans l'enfance (crises généralisées tonico-cloniques, EAE, épilepsie à pointe centro temporale, crises focales)

**Tableau 1** : Caractéristiques de la cohorte de patients atteints d'EGI

### *- Electro encéphalogramme (EEG) initial*

L'EEG initial était normal chez 4,6% des patients. Des activités paroxystiques anormales à type de pointes ondes ou poly-pointes ondes étaient enregistrées dans 74,2% et 19,2% des cas, respectivement (EEG types annexe 1). Des crises d'épilepsie étaient enregistrées à type de CGTC chez 2 % des cas, des absences chez 10,6% des cas et des myoclonies chez 2% des cas. Les patients présentaient une photosensibilité à la stimulation lumineuse intermittente dans 31,1% des cas.

### *- Prise en charge thérapeutique*

#### *- Résultats généraux*

Le VPA (en mono ou polythérapie) a été testé chez 77% des filles contre 93,8% des garçons ( $p = 0,005$ ).

Le Valproate (VPA) et la Lamotrigine (LTG) étaient les traitements les plus utilisés en première intention. 55,6 % des patients recevaient du VPA en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique dont 40,2% des filles et 76,6 % des garçons. 36,8% des filles ( $n = 32$ ) recevaient en 1<sup>ère</sup> intention de la LTG contre 10,9% des garçons ( $n = 7$ ). Les autres traitements (Ethosuximide, Leviteracepam, Clobazam, Carbamazépine, Topiramate, Zonisamide, Perampanel) étaient essayés chez moins de 10% des cas.

La présence de crises GCTS influence la prescription de VPA. Parmi les patients ayant eu du VPA en 1<sup>ère</sup> intention, 90,5% présentaient des GCTS, seulement 9,5% ne présentaient pas de CGTC. 67,8% des syndromes GCTS seules avait du VPA prescrit en 1<sup>ère</sup> intention.

Le VPA utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne a permis un arrêt des crises chez 78,2% des adolescents soit chez 73,3% des filles et 81,3% des garçons. Le LTG utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne a permis un arrêt des crises chez 38,1% des adolescents soit chez 42,9% des filles et 14,3% des garçons.

Quel que soit le nombre de ligne thérapeutique, le traitement permettant un arrêt des crises comprenait dans 75,5% des cas du VPA avec le VPA seul, en bithérapie, en trithérapie ou quadrithérapie chez 52,3%, 19,9%, 2,6% et 0,7% des patients respectivement ( $p[\text{Fisher}] = 0,006$ ) (Tableau 2). Les résultats étaient similaires en fonction du type d'épilepsie. Le VPA a permis le contrôle des crises chez 75,8% des patients atteints de CGTC seules, 79,5% des EMJ et 71,1% des EAA ( $p \text{ value} = 0,65$ ) (Annexe 2).



		Cohorte	Sexe	
			Filles	Garçons
Sans VPA*	Effectif	37	29	8
	%	24,5%	33,3%	12,5%
Avec VPA	Effectif	114	58	56
	%	75,5%	66,6%	87,5%

**Tableau 2** : Traitement permettant l'efficacité c'est-à-dire l'arrêt des crises d'épilepsie chez les filles et les garçons

\* Autre traitement en mono ou polythérapie sans VPA comprenant : LTG, Ethosuximide, Topiramate, Zonisamide.

Le délai pour obtenir une efficacité du traitement était en moyenne de 13 mois (le délai minimal étant une efficacité immédiate et le maximal 9 ans). Cette durée peut sembler très longue mais il faut savoir que les patients n'étaient pas tous traités dès la première crise et que la fréquence des CGTC pouvait être très faible (parfois 1 par an). Le délai pour obtenir une efficacité était plus long chez les filles avec en moyenne un délai de 15,6 mois chez les filles et 9,6 mois chez les garçons ( $p = 0,084$ ) (Figure 2a).

44,4% des patients étaient libres de crises dès l'introduction du traitement (efficacité thérapeutique immédiate) soit 39,1% des filles et 51,6% des garçons. 55,6% des patients étaient libres de crises dès la première ligne thérapeutique soit chez 40,2% des filles et 56,3% des garçons. Le nombre de lignes thérapeutiques pour arriver à un arrêt des crises étaient de 2,11 chez les filles et 1,81 chez les garçons ( $p = 0,125$ ) (Figure 2b). 14,9% des filles et 12,5% des garçons ont eu plus de 3 lignes thérapeutiques.

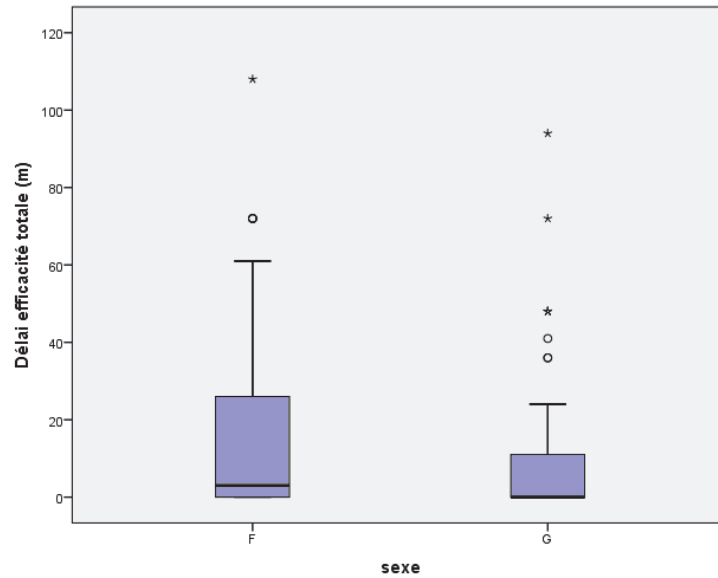


Figure 2 a)

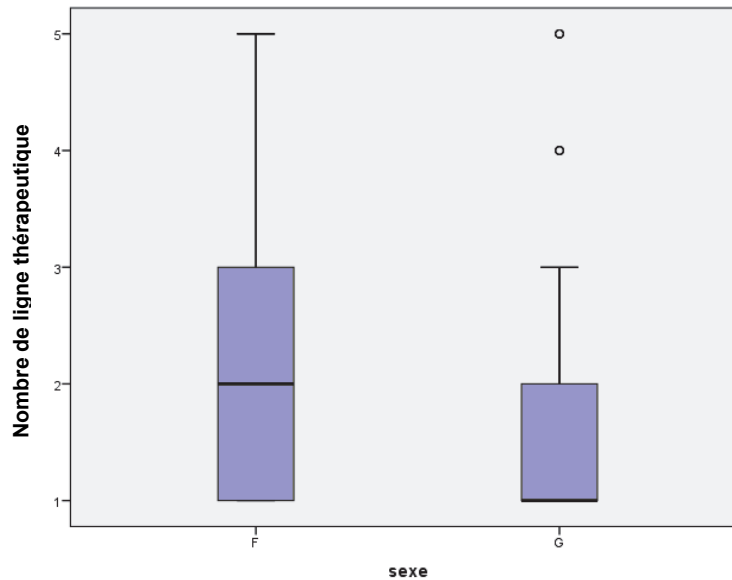


Figure 2 b)

**Figures 2 :** 2a) Box-plots représentant le délai pour obtenir l'efficacité du traitement (en mois) chez les filles et les garçons

2b) Box-plots représentant le nombre de lignes thérapeutiques avant d'obtenir l'efficacité du traitement chez les filles et les garçons

Une tentative d'arrêt des traitements anti épileptiques a été réalisée chez 22 sujets (14,6%). 81,8% de ces patients avaient répondu au traitement dès la 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique. Les essais de sevrage ont été faits en moyenne après 3 ans d'évolution de la maladie (1-7 ans) et à l'âge de 14 ans (10-17 ans). La rechute des crises à l'arrêt a été observée chez 63,6% des patients. Donc 8,6% de notre cohorte a pu être sevrée de tout anti épileptique.

- *Prise en charge thérapeutique avant et après 2015*

Avant mai 2015, nous avons recueillis les données de 93 patients (53 filles (57%) et 40 garçons (43%)) et à partir de juin 2015, 58 patients (34 filles (58,6%) et 24 garçons (41,4%).

On a observé une diminution relative de prescription de VPA en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique plus importante chez les filles que chez les garçons avec : chez les filles 47,2% de prescription de VPA avant mai 2015 et 29,4% après juin 2015 ( $p = 0,099$ ) et chez les garçons 85% avant mai 2015 et 62,5% après juin 2015 ( $p = 0,04$ ) (Figure 3a). On a noté une diminution globale de prescription en mono et polythérapie de VPA depuis le changement de recommandations passant de 88,2% à 77,6% ( $p = 0,084$ ). Cette différence s'est retrouvée dans les deux sexes mais plus importante chez les filles : 83% à 67,6% chez les filles, ( $p = 0,096$ ) et 95% à 91,7% chez les garçons ( $p = 0,627$ ) (Figure 3b). (Annexe 3).

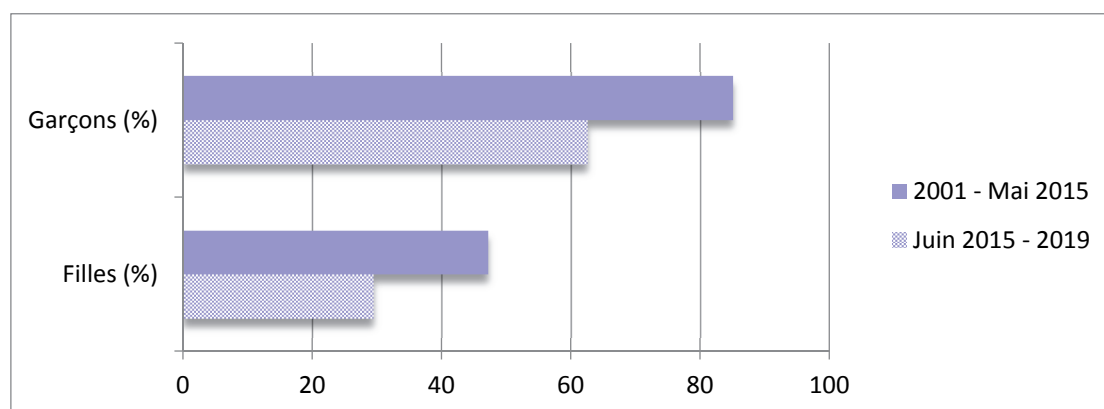


Figure 3 a)

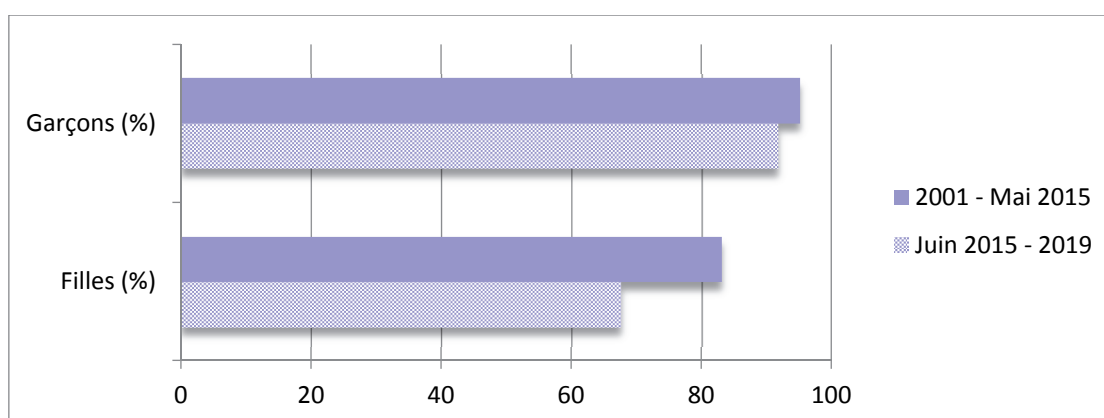


Figure 3 b)

**Figures 3 :** 3 a) Prescription en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique de VPA avant/après les changements de recommandations chez les filles et les garçons.

3 b) Essai de VPA (toutes lignes thérapeutiques confondues) avant/après les changements de recommandations chez les filles et les garçons

*- Observance thérapeutique*

L'observance thérapeutique était évaluée à 51,7% chez les filles et 50% chez les garçons.

*- Complications de l'épilepsie ou du traitement*

Nous avons noté plus de difficultés scolaires chez les garçons (72,7%) que chez les filles (54,3%) ( $p = 0,03$ ).

Après juin 2015, une jeune fille de 16 ans est décédée par mort subite inattendue (SUDEP sudden unexpected death in epilepsy) nocturne (0,7% de la cohorte). Son épilepsie évoluait depuis plus de 3 ans et n'était pas contrôlée après 4 lignes thérapeutiques sans VPA.

11.8% des patients sous VPA ont présenté des effets secondaires dont le principal était une prise excessive de poids (7%) et 4,7% de complications toute confondues (céphalées, asthénie, troubles du comportement, hypoglycémie, leucopénie). Le VPA a été efficace mais arrêté pour cause d'effet secondaire chez 15,6 % des filles, et 8,5% des garçons ( $p = 0,2$ ).

Chez 15,3% des filles pour lesquelles le VPA a été efficace, le traitement a été modifié en raison de leur sexe. Chez 6 de ces 9 patientes (66,6%), le VPA a dû être repris. Les 3 autres ont été traitées efficacement par du LTG (2 patientes) et du Lévétiracetam (1 patiente).

## Discussion

Nous avons étudié une cohorte de 151 adolescents atteints d'EGI et nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux prescriptions de VPA en raison des récentes modifications de prescriptions chez les jeunes filles en 2015.

Notre cohorte compte légèrement plus de filles que de garçons, correspondant à la proportion retrouvée dans la littérature (26, 27). L'âge de découverte, en moyenne de 11 ans, est similaire pour les filles et les garçons, correspondant à l'âge d'entrée dans l'adolescence. 14,5% des adolescents présentent un antécédent de crises fébriles et 19,8% d'épilepsie dans l'enfance. 20,5% de la cohorte ont des antécédents familiaux d'épilepsie. Notre cohorte comprend 41% de CGTC, 29,1% d'EMJ, et 29,8% d'EAA. Ces caractéristiques sont similaires selon le sexe.

Le VPA est l'antiépileptique le plus prescrit et le plus efficace mais il est moins prescrit chez les filles (77% des filles, 93,8% des garçons). Cette différence selon le sexe s'est majorée après les recommandations de 2015. Ceci entraîne un délai plus long pour obtenir l'efficacité thérapeutique chez les filles que chez les garçons avec une différence de 6 mois en moyenne.

Le suivi moyen de nos patients est de 4,6 ans soit jusqu'à l'âge de 16-17 ans mais pouvait s'étendre jusqu'à l'âge adulte. Notre étude étant centrée sur la population pédiatrique, les données après 18 ans sont peu nombreuses, le suivi étant assuré par un neurologue « adultes ». L'EGI est une maladie souvent de découverte dans l'enfance mais se prolongeant à l'âge adulte (26), d'où l'importance de trouver un traitement efficace.

### *Traitement des EGI*

Dans notre étude, le VPA, en mono ou polythérapie, reste le plus prescrit (55,6% en 1<sup>ère</sup> ligne), comme le rapporte la littérature (5) mais aussi le plus efficace, permettant un arrêt des crises dans 75,5% des cas. Il reste du fait de sa tolérance et de sa forte efficacité, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, recommandé par les experts dans les épilepsies généralisées (28), bien que les preuves à l'appui d'essais contrôlés randomisés soient rares. En effet, il existe peu d'étude de haut niveau de preuve, comparant les antiépileptiques aux placebo dans les EGI, ce qui peut se concevoir

étant donné les problèmes éthiques liés à l'administration de placebo dans le cas d'une maladie grave, potentiellement traumatisante voire mortelle, telle que l'épilepsie, d'autant plus en pédiatrie (29). On trouve toutefois quelques études contre placebo, montrant clairement que les antiépileptiques sont nécessaires au contrôle de la maladie. Biton a démontré l'efficacité de la LTG et du Topiramate contre placebo dans les épilepsies généralisées tonico cloniques (30,31). D'avantages d'études se sont portées sur la comparaison entre deux antiépileptiques. En 2001, Tudur-Smith (32) montrait que le VPA n'avait pas une efficacité supérieure à la phénytoïne dans les crises tonico-cloniques généralisées. Glauser 2013 a démontré une efficacité similaire du VPA contre l'ethosuximide dans les EAE (33, 34).

Dans notre étude, le VPA reste le traitement antiépileptique le plus prescrit, largement avant la LTG. Le VPA et la LTG peuvent tous deux être efficaces dans les EGI, bien que le VPA montre une efficacité supérieure et plus rapide (35, 36, 37). La LTG, le topiramate et le lévétiracetam peuvent être une alternative au VPA (36, 38, 39, 40). Toutefois nous avons constaté une faible efficacité en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique du LTG (38,1% des adolescents soit chez 42,9% des filles et 14,3% des garçons) comparativement au VPA (78,2% des adolescents soit 73,3% des filles et chez 81,3% des garçons). Nos résultats sont similaires dans chaque type d'EGI. Concernant les EMJ, Holfer 2014 montre que le VPA permet un arrêt des crises durant plus de 2 ans, chez 66% des patients contre 2% seulement pour la LTG (41). L'HAS (20) contre-indique l'utilisation du VPA chez les filles en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Au vue de nos résultats, on peut considérer que le LTG est inefficace comparativement au VPA. Le nombre de données sur les autres antiépileptiques étant faible nous n'avons pas étudié leur efficacité. Le perampanel et le lacosamide sont également théoriquement des traitements prometteurs (39, 42) même si ces résultats sont à confronter à la vie réelle.

## *EGI une maladie chronique : un traitement au long court*

### *- Sevrage thérapeutique*

A la demande des patients et ses parents, le retrait des traitements peut être motivé après quelques années sans crise. Mais aucune recommandation n'existe sur le meilleur moment pour essayer d'arrêter un traitement antiépileptique. L'adolescence semble être un moment propice par le fait qu'une recrudescence des crises pourra être objectivée par la surveillance parentale et n'aura pas de retentissement sur la vie professionnelle ou la conduite automobile.

Dans notre cohorte, nous n'avons pu sevrer que 8,6% des patients de tout traitement anti épileptique. Dans l'étude de suivi des EGI découverte à l'adolescence de Vorderweulbecke 2017, sur 40 ans de suivi, seulement 20 % des patients ne prenaient plus d'antiépileptique (26). Chez les patients, pour qui nous avons arrêté les traitements, 63,6% ont récidivé. Dans la littérature, on peut observer un taux de rechute à l'arrêt du traitement allant de 40 à 80% (36, 43), en particulier dans les EMJ. Par conséquent, le traitement anti épileptique des EGI se prolonge généralement toute la vie (26). Ceci soulève la nécessité d'un traitement efficace et bien toléré, permettant une bonne observance au long cours.

### *- Choix du traitement antiépileptique*

Nous devons mettre en parallèle les connaissances sur l'efficacité de tous ces traitements avec leurs effets secondaire potentiels. Le VPA présente comme principal effet secondaire une prise de poids excessive (7% dans notre cohorte) (11, 37, 38). Chez les adolescents, une prise de poids excessive a non seulement des effets psychologiques graves, mais peut également entraîner une réduction de l'observance du traitement (44). Les autres antiépileptiques efficaces dans les EGI présentent tous des effets secondaires notables : la LTG est principalement connue pour son risque d'allergie cutanée, conduisant à une titration progressive et pouvant entraîner une efficacité retardée. Le topiramate est lui connu pour ses effets psychologiques (cognition, mémoire) (37, 38, 39, 45).

L'antiépileptique « idéal », au large spectre d'efficacité et sans effet secondaire, n'existe pas (46). C'est pourquoi le choix de la molécule pharmaceutique doit être personnalisé. Le VPA reste le traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les hommes et

femmes ménopausées et en l'absence de problème de surpoids (38, 39). Les antiépileptiques ont certes des effets secondaires mais un mauvais contrôle des crises peut avoir des conséquences à court et long terme.

#### *- Conséquences d'une épilepsie non contrôlée*

Une épilepsie non équilibrée peut avoir des répercussions sociales, psychologiques, et économiques (2) mais aussi traumatiques (21). Les patients épileptiques sont susceptibles de mourir plus tôt que la population générale par blessures, noyades, état de mal épileptique, suicide, ou Mort subite inattendue dans l'épilepsie (SUDEP) (47, 48, 49). Dans notre cohorte, nous avons constaté un décès chez une jeune fille dont l'épilepsie n'était pas contrôlée, après plus de 4 lignes thérapeutiques sans VPA. Le VPA n'avait pas été prescrit en 1<sup>ère</sup> intention suite aux recommandations de 2015. La Société Américaine de l'Epilepsie a évalué le risque de SUDEP chez les enfants épileptiques, toutes épilepsies confondues, à 0,22/1 000 patient-années (50). La récurrence des CGTC est certes associée à un faible risque de décès lié à l'épilepsie mais ces décès sont évitables par un traitement adapté.

D'un point de vue cognitif, les patients atteints d'EGI avec CGTC seules ont des résultats significativement plus faibles que les témoins sur la mémoire de travail et le raisonnement visuospatiales, la vitesse de traitement, la flexibilité et la stratégie cognitives. Alors que les patients souffrant d'EAE et d'EMJ ont des scores plus bas en matière d'évaluation cognitive et une anxiété plus importante (22). Du fait de ces difficultés cognitives auxquelles se rajoutent la stigmatisation et de la déscolarisation liées à la présence de crises, les enfants et les adolescents atteints d'EGI ont un risque accru de troubles d'apprentissage et de difficultés scolaires, même avec un QI normal (51). 50 à 60% seulement iront à l'université (26, 52). De plus, les comorbidités psychiatriques telles que les troubles de l'humeur et l'anxiété sont significativement associées à un mauvais contrôle des crises (53). Un contrôle précoce des crises, grâce au VPA, permet un meilleur pronostic social et psychologique (anxiété, dépression) notamment en améliorant la stigmatisation perçue et à l'âge adulte la situation matrimoniale et professionnelle (54, 55, 56, 57).

Par ailleurs, une période d'un an sans crise est nécessaire pour que la Commission médicale primaire du permis de conduire autorise la conduite automobile temporaire



et de 5 ans sans crise pour la délivrance d'un permis de conduire sans limitation de durée de validité. Une récurrence entraîne une suspension de 3 mois (58). L'objectif du contrôle des crises en pédiatrie est avant tout de préparer ces enfants et adolescents à leur future vie d'adultes et leur garantir une bonne santé psychologique et physique.

### *Femmes épileptiques et traitement*

#### *- Effets tératogènes des antiépileptiques*

Depuis le début des années 1980 (7), le VPA a été reconnu comme responsable de malformations congénitales majeures (8, 12). Elles sont regroupées sous le terme anglais de Fetal Valproate Syndrome et comprennent 10 % d'anomalie de fermeture du tube neural, 4% de malformations cardiaques, oro-craniofaciales, et squelettiques (7, 8, 12, 59, 60, 61). Plus récemment, il a été démontré que le VPA entraînait une augmentation de 4 à 7 fois du risque de troubles du développement psychomoteurs (13, 14, 15) et de troubles du spectre autistique (16, 20). Meador en 2013 a montré que l'exposition anténatale au VPA conduit à une perte de 7 à 10 points de QI par rapport aux autres antiépileptiques (14). Suite à ces conclusions, en 2015, l'HAS a renforcé ses conditions de prescription et de délivrance chez les filles, adolescentes et jeunes femmes en âge de procréer (17, 18). Compte tenu de ces risques, l'HAS contre-indique l'utilisation du VPA chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et après information des patientes sur les risques tératogènes et les options thérapeutiques (20). Ses recommandations sont également celles de la Commission des affaires européennes de La Ligue internationale contre l'épilepsie (CEA-ILAE) et l'Académie européenne de Neurologie (EAN) (19). Cependant les autres traitements antiépileptiques présentent également des potentiels effets tératogènes. Le topiramate est notamment connu pour des effets malformatifs (3 à 11% de fentes orales et 5% d'hypospadias) et sur la croissance (24,4% de retard de croissance intra utérin, 11,4% de microcéphalie) (60, 62, 63). Les données actuelles suggèrent que le lévétiracetam et la LTG présentent de faibles risques de malformations congénitales (12, 19). Pour la majorité des substances, les données sont absentes ou limitées, ne signifiant pas une absence de risque, mais une absence de connaissance, ce qui ne permet aucune conclusion et impose la prudence (64).

Cette problématique de prescription restreinte chez les adolescentes nous ouvre plusieurs questionnements. D'autres traitements utilisés chez les adolescents sont connus pour leurs effets tératogènes mais n'ont pourtant pas de limite de prescription. Par exemple, ceux à base de rétinoïdes, utilisés en partie comme traitement de l'acné ont des restrictions de prescription limitées seulement chez les femmes enceintes (65). Aucune contre-indication n'est imposée aux jeunes filles. Il paraît pourtant évident que le contrôle d'une épilepsie est crucial comparé à des problèmes dermatologiques.

#### *- Options thérapeutiques*

Face aux recommandations de 2015 (17, 18, 19), le choix d'un antiépileptique chez les adolescentes est complexe. La balance bénéfice risque doit être évaluée : traiter avec l'anti épileptique le plus efficace mais avec des effets secondaires connus ou choisir un autre antiépileptique de moindre efficacité et exposer une jeune fille à une durée prolongée d'épilepsie active.

En France, l'âge des 1ers rapports sexuels se situe autour de 17 ans (66) et l'âge de la première grossesse à 30,7 ans (67). Dans notre cohorte, chez 15,8% des filles, le VPA a été arrêté malgré un bon contrôle des crises à cause de leur sexe. Chez ces jeunes filles dont l'épilepsie est contrôlée, il ne semble pas raisonnable de modifier le traitement alors que la plus part sont loin de l'âge des 1ers rapports sexuels et encore moins d'une grossesse. D'après Schneider 2014, le taux de grossesses non planifiées est de 36% dans les EMJ (57). Un bon contrôle des crises permet d'avoir une vie socio professionnelle plus épanouie (54, 55, 56, 57) et pourrait diminuer le risque de grossesse non programmée. Pour optimiser la prise en charge de l'épilepsie et prévenir une éventuelle grossesse le choix d'une contraception efficace est nécessaire. Le VPA peut être associé à une contraception hormonale sans conséquence sur l'efficacité de la contraception et de l'antiépileptique contrairement à la LTG qui réduit l'action des deux traitements (68). De plus, l'anticipation d'une adaptation de traitement en vue d'une grossesse mais surtout un suivi rapproché sont essentielles tout au long de la vie d'une femme épileptique. L'American Epilepsy Society (9) suggère qu'il est plus prudent d'adapter le traitement bien avant la grossesse pour s'assurer de son efficacité sur les crises. Les observations de l'étude EURAP (11) ont montré que le sevrage du VPA au cours du premier trimestre est

associé à un taux plus élevé de crises toniques cloniques généralisées (33%) par rapport à sa poursuite (16%). Si le VPA reste la seule thérapeutique envisageable durant une grossesse, il doit être prescrit à faible dose car il a été démontré une relation effet-dose. Les malformations congénitales liées au VPA passent à 5-7% pour des doses inférieures à 700 mg/j à 20-30% pour des doses supérieures à 1500 mg/j (10, 69). Il est même préférable d'utiliser une polythérapie si elle permet de diminuer les doses de VPA (10).

Des crises mal contrôlées ont également des conséquences néfastes sur le développement neurologique fœtal et d'autres complications maternelles avec une augmentation du risque de la mortalité maternelle (70, 71). Les femmes souffrant d'épilepsie non traitée courent un risque de malformations anténatales plus élevé (12, 60) et il est parfois difficile de distinguer les causes iatrogènes de celles liées à des crises non contrôlées (72).

Tomson recommande l'utilisation de VPA chez les femmes qui ont des crises tonico-cloniques fréquentes et à haut risque de morbidité et de mortalité mais aussi chez les patients chez qui une grossesse future est peu probable (19). Balagura préconise une utilisation prudente et limitée du VPA chez les filles lorsque les résultats thérapeutiques peuvent être supérieurs aux effets indésirables (44). Après une évaluation de la balance bénéfices/risques à l'instauration du traitement, le VPA étant le traitement le plus efficace, il doit être une option thérapeutique afin de prévenir les comorbidités et le risque de mortalité. Un suivi rapproché doit permettre de donner une information claire à la patiente et sa famille afin d'anticiper un projet de grossesse.

#### *- Conséquences pratiques des modifications de prescriptions*

Suite aux recommandations de 2015, nous avons observé des changements de prescription. La prescription de VPA a diminué de manière globale chez les deux sexes, principalement dans la prescription en tant que 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique (63,4% à 43,1%). La différence est plus significative chez les filles que chez les garçons passant de 47,2% à 29,4% et 85% à 62,5% respectivement. Cette diminution plus marquée chez les filles est compréhensible par le fait que les recommandations concernent directement les jeunes filles en âge de procréer. Pour

les garçons, il est probable que suite à l'emballement médiatique, les parents se sont montrés réticents à l'utilisation de VPA chez leurs adolescents, et ce malgré l'absence de donnée scientifique évidente. Les connaissances des médecins sur les effets secondaires du VPA datent d'avant les recommandations de 2015. On peut observer dans notre cohorte que la prescription de VPA est déjà plus faible chez les filles que chez les garçons avant 2015 (47,2% chez les filles et 85% chez les garçons). En 2012, Nicholas a montré une diminution d'utilisation de VPA entre 1993 et 2008 chez les femmes de 15 à 55 ans (37,1% à 29,5%) mais chez les hommes de la même tranche d'âge elle a eu tendance à augmenter (35,1% à 43,8%) (73). Bien évidemment, les nouvelles recommandations de 2015 ont un impact sur ces modifications de prescription mais la découverte des antiépileptiques de nouvelles générations a également offert de nouvelles possibilités thérapeutiques. Depuis leur découverte, la prescription de VPA n'a cessé de diminuer. Depuis 2017, la LTG est plus prescrite chez les femmes en âge de procréer (15-49 ans) que le VPA (données basées sur la délivrance en France en 2017, annexe 4) (64). Mais les antiépileptiques de nouvelle génération étant généralement plus chers et selon les pays moins remboursés par l'assurance maladie, leur prescription reste au second plan (5, 6).

Nous retrouvons une différence de manière significative dans la prise en charge thérapeutique selon le sexe de notre cohorte. Le VPA toute ligne confondue, est testé chez 77% des filles contre 93,8% des garçons malgré des caractéristiques cliniques similaires (type d'EGI, antécédents, EEG et même observance). Il est également plus rapidement testé en 1<sup>ère</sup> intention chez les garçons que chez les filles (40,2% des filles et 76,6 % des garçons). 36,8% des filles recevaient en 1<sup>ère</sup> intention de la LTG contre 10,9% des garçons. L'utilisation de médicaments autres que le VPA comme traitement de première ligne entraîne une diminution ou retarde la maîtrise des crises, comme le suggérait Tomson en 2015 (11).

Ces inégalités de prescription conduisent à une différence dans le contrôle de la maladie selon le sexe. L'objectif premier dans l'épilepsie est l'arrêt des crises. Notre étude et la littérature (35, 36, 37) confirme que le VPA est le traitement le plus efficace. L'absence de prescription de VPA chez les filles pose un problème éthique. En raison du risque d'une éventuelle grossesse, le meilleur traitement est refusé aux filles, dès la puberté. Ceci entraîne un délai plus long pour obtenir l'efficacité

thérapeutique chez les filles que chez les garçons avec en moyenne un délai de 15,6 mois chez les filles et 9,6 mois chez les garçons. Une différence de 6 mois pour un adolescent correspond à deux tiers de l'année scolaire avec les conséquences que les crises ont sur la vie sociale et la réussite scolaire. Dans notre cohorte, le nombre de ligne thérapeutique est également plus important chez les filles. Ceci semble conforter l'hypothèse de Nicolson (36) selon laquelle l'ordre de prescription des antiépileptiques, est le meilleur facteur prédictif de réponse au traitement. Donc le VPA a plus de chance d'être efficace s'il est administré en première ligne thérapeutique plutôt qu'après l'échec d'un ou plusieurs autres traitements.

Un suivi dynamique, particulièrement chez les jeunes filles, est nécessaire afin de les informer des risques d'une éventuelle grossesse et l'importance de son anticipation. Le pédiatre, le médecin généraliste et le neuropédiatre ont un rôle essentiel d'information et de prévention. L'éducation thérapeutique et la mise en place d'un contrat patient-médecin garantissent une prise en charge optimale des adolescents. La transition dans les services d'adultes est également primordiale afin de poursuivre ce suivi régulier. Le traitement devra être adapté avant toute grossesse pour avoir le plus de chance de contrôler efficacement la maladie et avoir le moins de conséquences sur le fœtus.

#### *Avantages et limites de notre étude*

A notre connaissance, aucune étude ne compare la prise en charge thérapeutique filles et garçons. Notre étude est la première mettant en évidence une différence de prescription chez les adolescents. La principale limite de notre étude est sa rétrospectivité et l'utilisation des dossiers médicaux pour récupérer les informations. Mais elle a pour principal avantage de donner les résultats en vie réelle. Dans notre étude, les hôpitaux sont des centres spécialisés dans la prise en charge de l'épilepsie, où la plupart des adolescents sont adressés par des pédiatres, médecins généralistes ou des neurologues dès la première crise ou parfois pour des épilepsies plus réfractaires. Afin de confirmer nos résultats, une étude prospective sur une plus large cohorte est nécessaire.

## Conclusion

L'EGL est une maladie chronique nécessitant un traitement au long court et impactant la vie sociale, scolaire et professionnelle. Dans la population adolescente, le choix d'un traitement anti épileptique adéquate est une décision difficile. Il devra être fait de manière personnalisée selon l'efficacité et les effets secondaires, à court et long termes, en accord avec le praticien, le patient et ses parents.

Actuellement, bien que le nombre d'antiépileptique à disposition ait augmenté, le VPA est le traitement le plus efficace dans les EGL quelques soit le sexe. Si sa prescription chez les garçons ne pose pas de problème, celles chez les filles doit être encadrée et nécessite la délivrance d'une information claire et progressivement intégrée par le patient. L'éducation thérapeutique peut être un moyen de renforcer les connaissances des patients et favoriser un suivi optimum pour permettre une transition vers l'âge adulte très sécuriser.

Un contrôle de la maladie rapide est primordial chez les adolescents épileptiques afin de préparer au mieux l'adolescent à sa future vie d'adulte et limiter conséquences sociales, psychologiques, et traumatiques.

Une hypothétique grossesse d'une jeune adolescente, parfois même avant l'âge des premiers rapports sexuels, ne doit pas retarder l'efficacité thérapeutique. Un projet de grossesse devra être planifié afin d'adapter le traitement sous contraception efficace, pour avoir le plus de chance contrôler efficacement la maladie et avoir le moins de conséquences sur la patiente et son futur enfant.

## **Résumé**

Objectif : Du fait des conséquences d' une épilepsie mal contrôlée mais aussi des effets secondaires des antiépileptiques, le choix d'un traitement antiépileptique efficace chez les adolescents atteint d'EGI est primordial mais complexe. En 2015, en raison d'effets tératogènes et cognitifs graves, l'HAS a renforcé les conditions de prescriptions de VPA chez les jeunes filles et adolescentes. L'objectif de notre étude est d'étudier la prise en charge thérapeutique d'une cohorte marseillaise d'adolescents suivi pour une EGI.

Méthode : Nous avons inclus rétrospectivement 151 adolescents suivis pour EGI entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2019. Nous avons évalué la prise en charge mais aussi la prescription de VPA selon le sexe, avant et après les recommandations de 2015.

Résultats : Le VPA reste le traitement anti épileptique le plus prescrit et le plus efficace dans les EGI, permettant un arrêt des crises dans 75,5% des cas. Il est utilisé en première ligne thérapeutique chez 40,2% des filles et 76,6% des garçons. Depuis juin 2015, on note une diminution de prescription du VPA dans les 2 sexes, plus marquée chez les filles. Le délai pour obtenir un arrêt des crises sous traitement est plus long chez les filles (15,6 mois) que chez les garçons (9,6 mois).

Conclusion : Un contrôle de la maladie par un arrêt des crises est primordial chez les adolescents épileptiques afin d'éviter les conséquences sociales, psychologiques, et traumatiques. Malgré la volonté de ne pas prescrire le VPA comme thérapie de première intention, il est nécessaire pour contrôler les crises chez la grande majorité des patients atteints d'EGI, y compris les filles. Un suivi médical rapproché à l'adolescence doit permettre d'anticiper un éventuel projet de grossesse pour modifier si besoin le traitement.

Abréviations : EGI : épilepsie généralisée idiopathique, EAE : épilepsie absence de l'enfant, EAA : épilepsie absence de l'adolescent, EMJ : épilepsie myoclonique juvénile, CGTC : crise généralisée tonico clonique, VPA : valproate de sodium, LTG : lamotrigine

Mots clés : EGI, adolescents, anti épileptiques, valproate

## Références bibliographiques

1. Inserm, Épilepsie : Un ensemble de maladies complexe, encore mal compris. 2018.<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
2. Fisher, Robert S., Carlos Acevedo, et al. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
4. Scheffer, Ingrid E., Samuel Berkovic, et al. ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
5. Egunsola, Oluwaseun, Imti Choonara, et al. Anti-Epileptic Drug Utilisation in Paediatrics: A Systematic Review. *BMJ Paediatrics* 2017 Aug 11;1(1)
6. Bourgeois FT, Olson KL, Poduri A, et al. Comparison of Drug Utilization Patterns in Observational Data: Antiepileptic Drugs in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs*. 2015 Oct;17(5):401-10.
7. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR et al. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984 Nov;19(3):473-81.
8. Clayton-Smith J1, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet*. 1995 Sep;32(9):724-7.
9. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237-46
10. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015 Sep 8;85(10):866-72.
11. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016 Aug;57(8):e173-7.



12. Weston, Jennifer, Rebecca Bromley, et al. Monotherapy Treatment of Epilepsy in Pregnancy: Congenital Malformation Outcomes in the Child ». Édité par Cochrane Epilepsy Group. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Nov 7;11:CD010224.
13. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1575-83.
14. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):244-52.
15. Bromley R. The treatment of epilepsy in pregnancy: The neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs. *Reprod Toxicol*. 2016 Sep;64:203-10.
16. Christensen J1, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696-703.
17. Haute Autorité de Santé. Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses. Novembre 2015, mise à jour septembre 2018
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse. Mai 2015
19. Tomson, Torbjörn, Anthony Marson, et al. Valproate in the Treatment of Epilepsy in Girls and Women of Childbearing Potential. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):1006-19.
20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France. Etude de cohorte à partir des données du SNDS. Juin 2018
21. Wilson, Dulaney A., et Anbesaw W. Selassie. Risk of Severe and Repetitive Traumatic Brain Injury in Persons with Epilepsy: A Population-Based Case–Control Study. *Epilepsy & Behavior* 2014 Mar;32:42-8.

22. Abarategui, Belén, Beatriz Parejo-Carbonell, et al. The Cognitive Phenotype of Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Dec;89:99-104.
23. Cheung C, Wirrell E. Adolescents' perception of epilepsy compared with other chronic diseases: "through a teenager's eyes". *J Child Neurol*. 2006 Mar;21(3):214-22.
24. Mohanraj, R., et M. J. Brodie. Outcomes of Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes in a Non-Pediatric Setting. *Acta Neurol Scand*. 2007 Mar;115(3):204-8.
25. Szaflarski, Jerzy P., Christopher J. Lindsell, et al. Seizure Control in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsies: EEG Determinants of Medication Response. *Epilepsy & Behavior* 2010 Apr;17(4):525-30.
26. Vorderwülbecke, Bernd J., Alexander B. Kowski, et al. Long-Term Outcome in Adolescent-Onset Generalized Genetic Epilepsies. *Epilepsia* *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1244-1250.
27. Christensen, Jakob, Marianne Juel Kjeldsen, et al. Gender Differences in *Epilepsia*. 2005 Jun;46(6):956-60.
28. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence; 2012. Clinical Guideline 20
29. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1094-120.
30. Biton, V., G. D. Montouris, F. Ritter, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of Topiramate in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1330-7.
31. Biton, V, J C Sackellares, A Vuong, et al. CME Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Lamotrigine in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures *Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1737-43.
32. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001769.

33. Glauser TA1, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):141-55.
34. Cnaan A, Shinnar S, Arya R et al. Second monotherapy in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017 Jan 10;88(2):182-190.
35. Coppola, Giangennaro, Gianfranca Auricchio, et al. Lamotrigine versus Valproic Acid as First-Line Monotherapy in Newly Diagnosed Typical Absence Seizures: An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1049-53.
36. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):75-9.
37. Giri, Vishal Prakash et al. Valproic Acid versus Lamotrigine as First-Line Monotherapy in Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Tonic –Clonic Seizures in Adults – A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jul;10(7):FC01-4.
38. Marson, Anthony G, Asya M Al-Kharusi, et al. The SANAD Study of Effectiveness of Valproate, Lamotrigine, or Topiramate for Generalised and Unclassifiable Epilepsy: An Unblinded Randomised Controlled Trial. *The Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.
39. Coppola, Giangennaro, Alessandra Piccorossi, et al. Anticonvulsant Drugs for Generalized Tonic-Clonic Epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017 Jun;18(9):925-936.
40. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 29;6:CD011412.
41. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J et al. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy--a long-term observational study. *Epilepsy Res*. 2014 Dec;108(10):1817-24.
42. Singh K, Shah YD, Luciano D, et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav*. 2016 Aug;61:41-45.
43. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011 Sep;20(7):520-5.

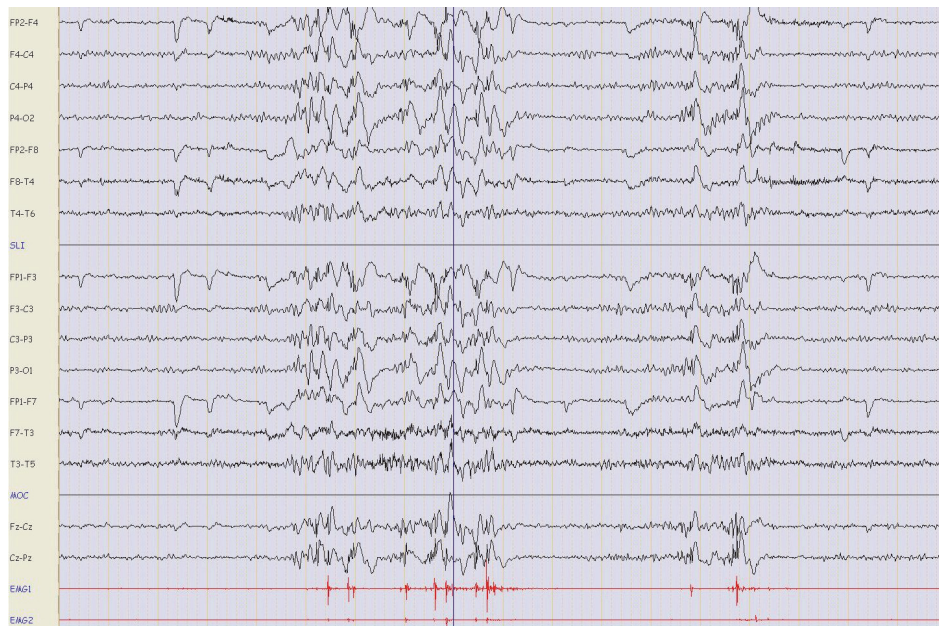
44. Balagura, Ganna, Giulia Iapadre, et al. Moving beyond Sodium Valproate: Choosing the Right Anti-Epileptic Drug in Children. *Expert Opin Pharmacotherapy*. 2019 Aug;20(12):1449-1456.
45. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open*. 2015 Jun 12;5(6)
46. Donner EJ, Snead OC. New generation anticonvulsants for the treatment of epilepsy in children. *NeuroRx*. 2006 Apr;3(2):170-80.
47. Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Dec;158(12):1147-52
48. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):227-33.
49. Abdel-Mannan O, Taylor H, Donner EJ, et al. A systematic review of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in childhood. *Epilepsy Behav*. 2019 Jan;90:99-106.
50. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1674-1680.
51. Nickels K. Seizure and Psychosocial Outcomes of Childhood and Juvenile Onset Generalized Epilepsies: Wolf in Sheep's Clothing, or Well-Dressed Wolf? *Epilepsy Curr*. 2015 May-Jun;15(3):114-7.
52. Jalava M, Sillanpää M, Camfield C et al. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia*. 1997 Jun;38(6):708-15.
53. Akanuma, Nozomi, Eriko Hara, et al. Psychiatric Comorbidity in Adult Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2008 Jul;13(1):248-51.
54. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):148-61.
55. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, et al. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1513-21.

56. Camfield PR, Camfield CS. What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions. *Pediatr Neurol.* 2014 Jul;51(1):17-23.
57. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20-65 years of follow-up. *Epilepsia.* 2014 Feb;55(2):322-30.
58. Arrêté du 31 août 2010 modifiant l'arrêté du 21 décembre 2005 fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022816662&categorieLien=id>
59. Kaneko S, Battino D, Andermann E et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999 Feb;33(2-3) : 145-58.
60. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014 Mar;261(3):579-88.
61. Meador, Reynolds, Crean et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts *Epilepsy Res.* 2008 September ; 81(1): 1–13.
62. Hunt S, Russell A, Smithson WH et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2008 Jul 22;71(4):272-6.
63. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology.* 2018 Jan 23;90(4):e342-e351.
64. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux. Avril 2019
65. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nouvelle contre-indication pendant la grossesse pour les rétinoïdes utilisés par voie cutanée dans le traitement de l'acné. 25/10/2018

66. Enquête Fecond 2010. Ined et l'Inserm. <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/l-age-au-premier-rapport-sexuel/>
67. Bilan démographique 2019. Enquêtes et études démographiques, Insee. <https://insee.fr/fr/statistiques/4281618#titre-bloc-9>
68. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015 May;28:66-70.
69. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Sep;38(9):981-90.
70. Edey S., Moran N., Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55:e72-e74. 7
71. Macdonald S.C., Bateman B.T., McElrath T.F., et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*. 2015;72:981-988. 9
72. Kellogg, Marissa, et Kimford J. Meador. Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs ». *Neurochem Res*. 2017 Jul;42(7):2065-2070.
73. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, et al. Trends in antiepileptic drug utilisation in UK primary care 1993-2008: cohort study using the General Practice Research Database. *Seizure*. 2012 Jul;21(6):466-70.

## Annexes

### Annexe 1 : Exemples d'EEG caractéristiques des EGI



Montage 10-20 longitudinal avec polygraphie (muscles deltoïdes droit et gauche : EMG1 EMG2)

Bouffées de polypointes ondes généralisées avec enregistrement concomitant de myoclonies axiales



Tracé EEG typique d'absence : décharges de points ondes à 3- 3.5 Hz

Annexe 2 : Traitement permettant l'arrêt des crises en fonction du type d'épilepsie

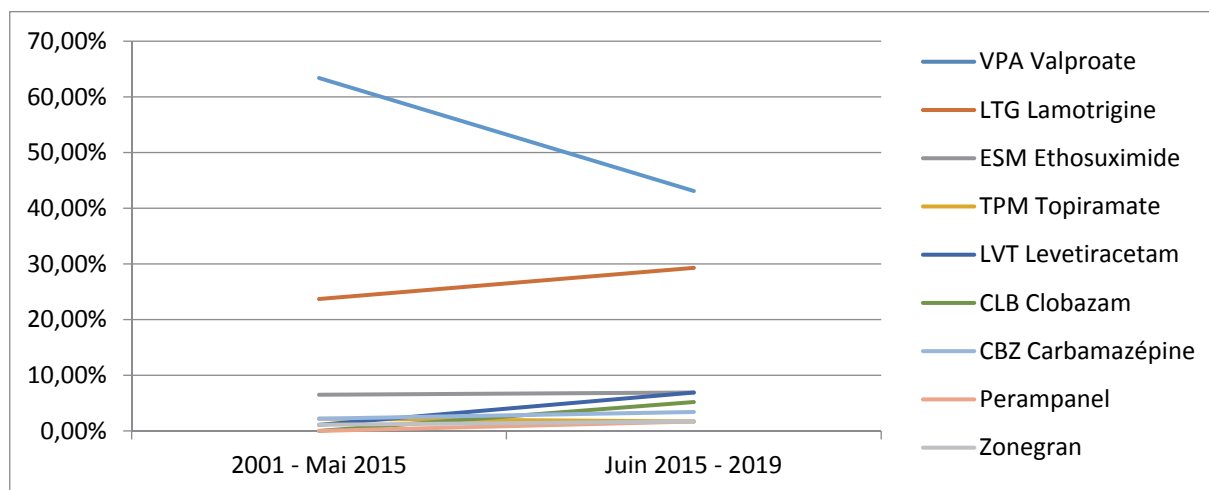
		Type d'épilepsie		
		CGTC seules	EMJ	EAA
		n = 62	n = 44	n = 45
<b>Sans VPA</b>	Effectif	15	9	13
	% compris dans chaque type	24,2%	20,5%	28,9%
<b>Avec VPA</b>	Effectif	47	35	32
	% compris dans chaque type	75,8%	79,5%	71,1%

p = 0,65

		Type d'épilepsie		
		CGTC seules	EMJ	EAA
		n = 62	n = 44	n = 45
<b>VPA</b>	Effectif	47	35	32
	% compris dans chaque type	75,8%	79,5%	71,1%
<b>LTG</b>	Effectif	10	4	8
	% compris dans chaque type	16,1%	9,1%	17,8%



Annexe 3 : Evolution des prescriptions de traitements de première ligne avant et après les recommandations de 2015 dans la cohorte.

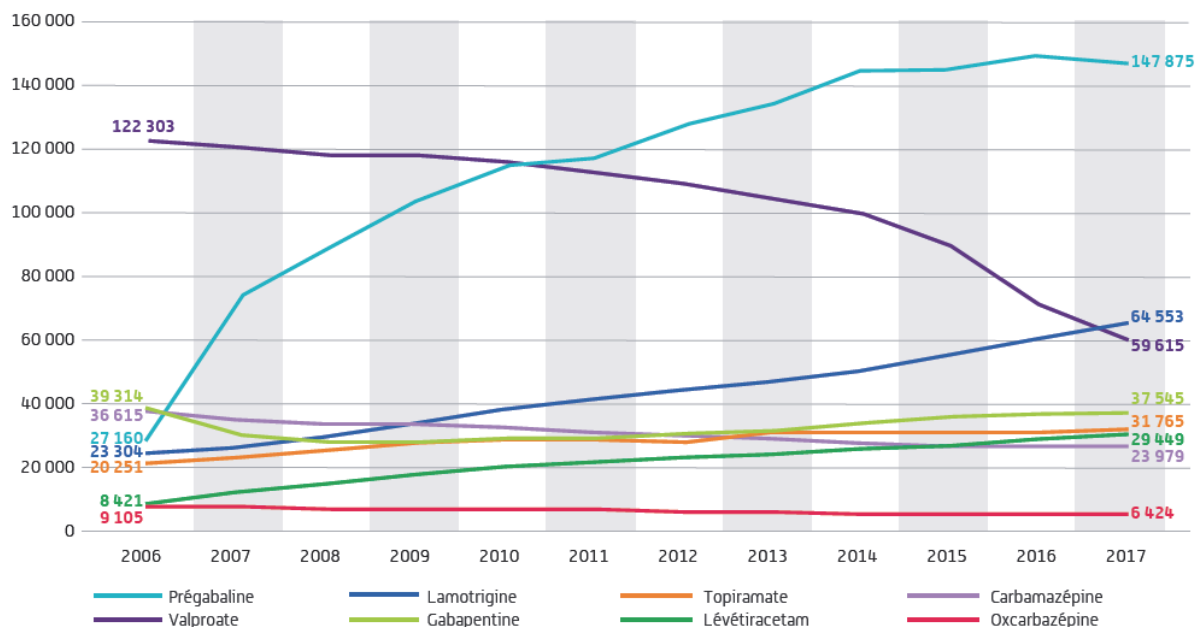


	VPA Valproa te	LTG Lamotri gine	ESM Ethosu ximide	TPM Topira mate	LVT Lévétir acetam	CLB Clobaz am	CBZ Carbamaz épine	Peram panel	Zoneg ran
<b>2001 - Mai 2015</b>	63,4%	23,7%	6,5%	2,2%	1,1%	0%	2,2%	0%	1,1%
<b>Juin 2015 - 2019</b>	43,1%	29,3%	6,9%	1,7%	6,9%	5,2%	3,4%	1,7%	1,7%

Suite aux recommandations de 2015, on observe, dans l'ensemble de la cohorte, une diminution de prescription de VPA. Pour les autres antiépileptiques : la prescription de LTG, Lévétiracetam et Ethosuximide augmente, celle de Topiramate diminue légèrement.

#### Annexe 4 : Rapport épilepsie et grossesse ANSM 2019

Chiffres de la prescription des antiépileptiques au cours du temps chez les femmes épileptiques en France.



On observe une chute de la prescription du VPA depuis 2015 et une augmentation de tous les autres antiépileptiques. En 2017, la prescription de LTG est devenue supérieure à celle du VPA.

## Article

***Therapeutic management of adolescents with idiopathic generalized epilepsy:  
a retrospective, monocentric study***

**Chavany Julie<sup>1</sup>, Villeneuve Nathalie<sup>1</sup>, Lépine Anne<sup>1</sup>, Mancini Julien<sup>2</sup>,  
Chabrol Brigitte<sup>1</sup>, Milh Mathieu<sup>1</sup>**

(1) Pediatric Neurology Department, La Timone Children Hospital, Assistance  
Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille University, Marseille, France

(2) BioSTIC, La Timone Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix-  
Marseille University, Marseille, France

### **Corresponding author:**

(1) Pediatric Neurology Department  
Children's Hospital, Timone UHC  
264 rue Saint Pierre  
13385 Marseille Cedex 05 France

(2) Department (BIOSTIC), Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM  
Timone Hospital,  
264 rue Saint Pierre  
13385 Marseille Cedex 05 France

## **Abstract**

Objective: Due to the consequences of poorly controlled epilepsy and the side effects of antiepileptic drugs, the choice of an effective antiepileptic treatment for adolescents with idiopathic generalized epilepsy (IGE) is crucial. The objective of our study was to study the therapeutic management of a large cohort of adolescents followed for an IGE, in Marseille, France.

Method: We retrospectively included 151 adolescents followed up for IGE. We evaluated the management but also the prescription of sodium valproate (VPA) according to gender.

Results: Despite legal limitations of prescription, VPA remained the most prescribed antiepileptic treatment in IGE, allowing seizures to be controlled in 75.5% of cases. It was used as first-line therapy in 40.2% of girls and 76.6% of boys. We observed a decrease in the prescription of VPA in both sexes, more marked in girls, from 2015. The time taken to obtain a control of epilepsy was longer in girls (15.6 months) than in boys (9.6 months).

Conclusion: Disease control by stopping seizures is essential in adolescents with epilepsy to avoid social, psychological, and traumatic consequences. Despite the willingness not to prescribe VPA as first-line therapy, it's necessary to control epilepsy in the vast majority of the patients including the girls. It seems legitimate to return to a first-line prescription for IGE in girls of childbearing age, provided that monitoring and prevention of pregnancy.

Keywords: IGE, adolescents, antiepileptic drugs, valproate

### Abbreviations:

IGE: Idiopathic Generalized Epilepsies; GTCS: Generalized Tonic-Clonic Seizures; AEC: Absence Epilepsy in Children, AEA : Absence Epilepsy in Adolescents, JME : Juvenile Myoclonic Epilepsy ; VPA: Valproate; LTG: Lamotrigine ; AED Antiepileptic Drugs

## 1. Introduction

Idiopathic generalized epilepsy (IGE) is the most frequent type of epilepsy, defined by generalized seizures, and EEG pattern showing generalized wave spike discharges, on a normal background pattern. IGE are presumably of genetic origin whether or not the gene(s) involved are identified [1-2]. Clinically, the seizures take the form of absences, myoclonic, tonic, atonic, or tonic-clonic type allowing, according to age, a classification into epileptic syndrome: Absence Epilepsy in Children (AEC), Absence Epilepsy in Adolescents (AEA), Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) and Generalized Tonic-Clonic Seizures (GTCS) Alone [1-2].

Drug management of IGEs, particularly in pediatrics, is poorly evidenced because there are few randomized clinical studies. Nevertheless, experts recommend starting treatment with monotherapy [3]. Despite the increasing use of new-generation antiepileptic drugs (AED) as lamotrigine (LTG), levetiracetam and topiramate, valproate (VPA) remains the most frequently prescribed in pediatrics [3-4]. The latter has been recognized as an effective antiepileptic treatment in IGE for many years. However, since the early 1980s [5], VPA has been recognized as responsible for serious teratogenic effects (Fetal Valproate Syndrome) [5-6], that includes major congenital malformations (10% of exposed children), but also septal heart disease and valvulopathies, genitourinary malformations and characteristic facial dysmorphism [5-10]. More recently an increase in developmental disorders [11-13] and autism spectrum disorders [14] have been highlighted.

In 2015, the HAS [15-16], the European Affairs Commission of the International League Against Epilepsy (CEA-ILAE) and the European Academy of Neurology (EAN) [17] have reinforced the conditions for prescribing and dispensing VPA among girls, adolescents and young women of childbearing age. In view of the teratogenic risks, they contraindicate the use of VPA in girls, adolescents and women of childbearing age except in cases of ineffectiveness or intolerance to other treatments and after informing patients of the teratogenic risks and treatment options. In France, an annual care agreement form, must be co-signed by parents/adolescent and the prescribing physician

The choice of antiepileptic treatment is crucial because the persistence of epileptic seizures has serious consequences (social, psychological, traumatic) [18-19].

Cheung 2006 showed that adolescents with epilepsy suffer from stigmatization by other adolescents who consider that epilepsy has a greater physical (mental handicap, traumatic and fatal risk) and social ("less good friends") impact than most of chronic diseases [20]. Fortunately, IGE have a good prognosis under treatment (remission rates ranging from 60-80% of patients treated [21-23], even if the cure rate is low and treatment is mostly prolonged into adulthood [23]).

Thus, it is legitimate to put into perspective both the short-term drug management of IGEs in pre-adolescent and adolescent (rapid treatment efficacy) and the long-term drug management (efficacy and consequences on adult life). For girls, it is also necessary to take into consideration a future pregnancy project, without influencing the control of the disease.

The objective of our study was to describe retrospectively the therapeutic management of a monocentric cohort of adolescents followed for an IGE. We hypothesize that there was a difference in the treatment management of girls versus boys, due to alerts on VPA, and that these differences impacted the course of the disease.

## **2. Method**

We retrospectively collected data from adolescents with IGE who were followed at the Centre Hospitalo-Universitaire de La Timone enfants or Hospital Henri Gastaut (Marseille)<sup>1</sup> between January 2001 and December 31, 2019, and who met the following inclusion criteria:

- 7) At least one unprovoked generalized seizure occurring for the first time between the ages of 7 and 17 years old,
- 8) 1<sup>st</sup> seizure before <sup>1</sup> January 2019,
- 9) Normal cognition, psychomotor development and normal neurological examination,
- 10) No brain damage on imaging potentially related to epilepsy,
- 11) Unknown cause of epilepsy,
- 12) At least 2 consultations of follow-up at 6 month intervals.

We looked at the adolescent population. The lower ages (7-9 years) were included when seizures persisted into adolescence (i.e., after 10 years).

Therapeutic efficacy has been defined as the absence of seizures in the latest assessment. Adherence was assessed on questioning, and was considered to be poor in the presence of forgetfulness or spontaneous cessation of treatment decided by the patient himself or his parents.

We analyzed gender, age at first seizure, personal and family (parents and siblings) first-degree history of febrile seizures (FS) or epilepsy, seizure type, EEG abnormalities, treatment management and response, and possible complications of epilepsy and treatment.

We then studied the management and prescription of VPA, in a differentiated manner, before and after the 2015.

We used Chi-square or Fisher tests for the qualitative variables and the Student test for the quantitative variables. A significance level of  $p < 0.05$  was considered significant.

Our study was reported to the AP-HM on the Health Data Portal (PADS20-62). All authors state that they have no conflicts of interest

### **3. Results**

#### *- Number of patients and gender*

A total of 151 patients, 87 girls (57.6%) met the inclusion criteria.

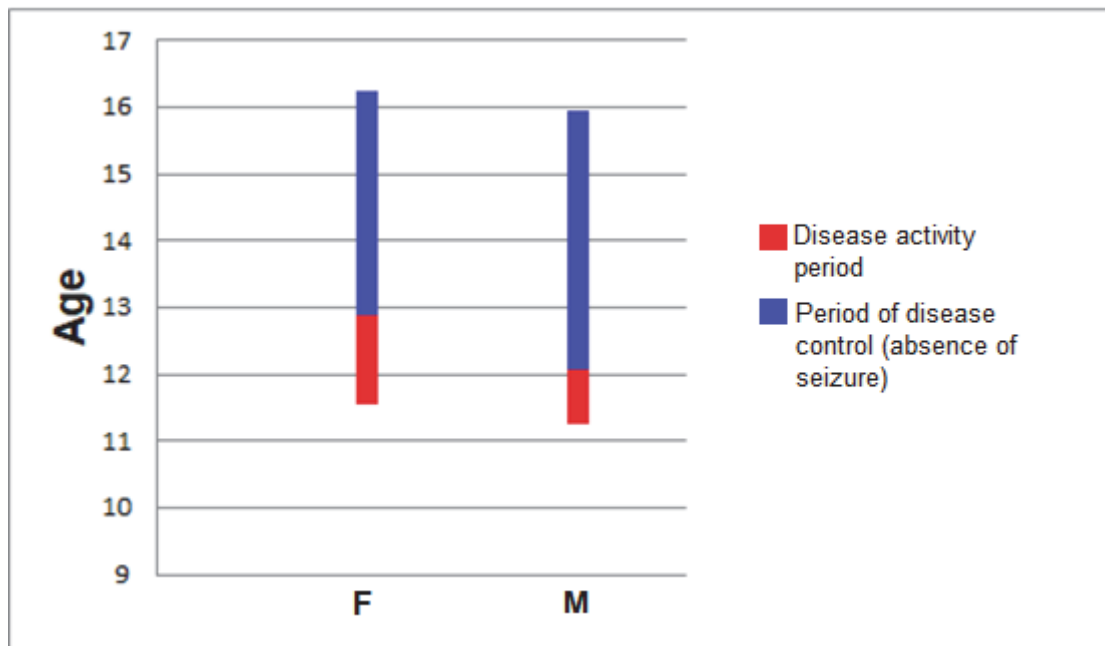
#### *- Age of Discovery*

The average age of the first attack was 11.6 years for girls and 11.3 years for boys.

#### *- Follow-up period*

Patients were followed on average for 4.6 years in the girl and boy group (range : 6 m-16y).

The age of the last news was on average 16 years old (maximum 28 years old). (Figure 1)



**Figure 1:** Representation of the follow-up period for girls and boys. In red the period of disease activity (starting with the age of the first attacks until the age when treatment is effective). In blue the period of control of the disease (from the age of the beginning of therapeutic efficacy until the age of the latest news).

#### - Personal and family history

We found personal histories of FS in 9.2% of girls and 21.9% of boys and a familial history of FS in 4.6% of girls and 12.5% of boys ( $p= 0.029$  and  $0.076$  respectively).

A personal history of epilepsy (AEC, focal epilepsy, and other types of generalized epilepsy) was found in 20.7% for girls and 18.8% for boys ( $p=0.768$ ). Familial history of epilepsy was found in 21.8% in girls and 18.8% in boys with predominantly IGEs ( $p=0.642$ ).

#### - Type of seizures and epileptic syndromes

By definition, all subjects had at least one generalized tonic-clonic seizure or absence or myoclonus.

Forty-one percent of patients (34.5% of girls and 50% of boys) were classified as IGE with GTCS alone; twenty-nine point one percent as JME (29.9% of girls and 28.1% of boys); twenty-nine point eight percent as AEA (35.6% of girls and 21.9% of boys).

Fifteen patients (9.9%) had nocturnal GTCS in addition to daytime seizures.



<b>Total</b> <b>N = 151</b>	<b>Female</b> <b>N = 87 (57,6 %)</b>	<b>Male</b> <b>N = 64 (42,4%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Personal history</b>			
- Febrile seizures (14.5%)	8 / 9,2 %	14 / 21,9%	0,029
- Child Epilepsy* (19.8%)	18 / 20,7%	12 / 18,8%	0,768
<b>Family history</b>			
- Febrile seizures (7.9%)	4 / 4,6%	8 / 12,5%	0,076
- Epilepsy (20.5%)	19 / 21,8%	12 / 18,8%	0,642
<b>Age of first seizure (years) mean <math>\pm</math> standard deviation</b> <b>(11,5 <math>\pm</math> 2,2)</b>	11,60 $\pm$ 2,3	11,3 $\pm$ 2,0	0,403
<b>Epileptic syndrome</b>			0,103
- GTCS alone (41%)	30 / 34,5%	32 / 50%	
- JME (29.1%)	26 / 29,9%	18 / 28,1%	
- AEA (29.8%)	31 / 35,6%	14 / 21,9%	
<b>Good compliance</b>	51,7%	50%	0,869
<b>Death</b>	1 (16 years old)	0	0,999

\* Child epilepsy (GTCS, AEC, epilepsy with centrotemporal spikes, focal seizures)

**Table 1:** Characteristics of IGE cohort

#### *- Initial Electroencephalogram (EEG)*

The initial EEG was normal in 4.6% of patients. Abnormal paroxysmal spike wave or poly-spikes wave were recorded in 74.2% and 19.2% of cases, respectively. Epileptic seizures were recorded as GTCS type in 2% of cases, absences in 10.6% of cases and myoclonus in 2% of cases. Patients were photosensitive to intermittent light stimulation in 31.1% of cases.

#### *- Therapeutic management*

##### *- Overall results*

The VPA was prescribed during the course of epilepsy in 77% of girls versus 93.8% of boys ( $p = 0.005$ ).

Valproate (VPA) and Lamotrigine (LTG) were the most commonly used first-line treatments. Fifty-five point six percent of patients received VPA as first-line therapy, including 40.2% of girls and 76.6% of boys. Thirty-six point eight percent of girls received LTG as first-line therapy compared to 10.9% of boys. The other treatments (Ethosuximide, Leviteracepam, Clobazam, Carbamazepine, Topiramate, Zonisamide, Perampanel) were tried in less than 10% of cases.

The presence of GCTS influences the prescription of VPA : 67.8% of GCTS alone had VPA prescribed as first-line treatment. Among the patients who had VPA in 1st line, 90.5% had GCTS, only 9.5% had no CGTC.

The VPA used as first line AED controlled seizures in 78.2% of adolescents: 73.3% of girls and 81.3% of boys. The LTG used in the first line stopped seizures in 38.1% of adolescents: 42.9% of girls and 14.3% of boys.

Regardless of the number of therapeutic lines, treatment to control seizures included VPA in 75.5% of cases (p[Fisher] = 0.006) (Figure 2)). The results were similar according to the type of epilepsy. VPA resulted in seizure control in 75.8% of patients with GTCS alone, 79.5% of JMEs and 71.1% of AEAs (p value = 0.65).

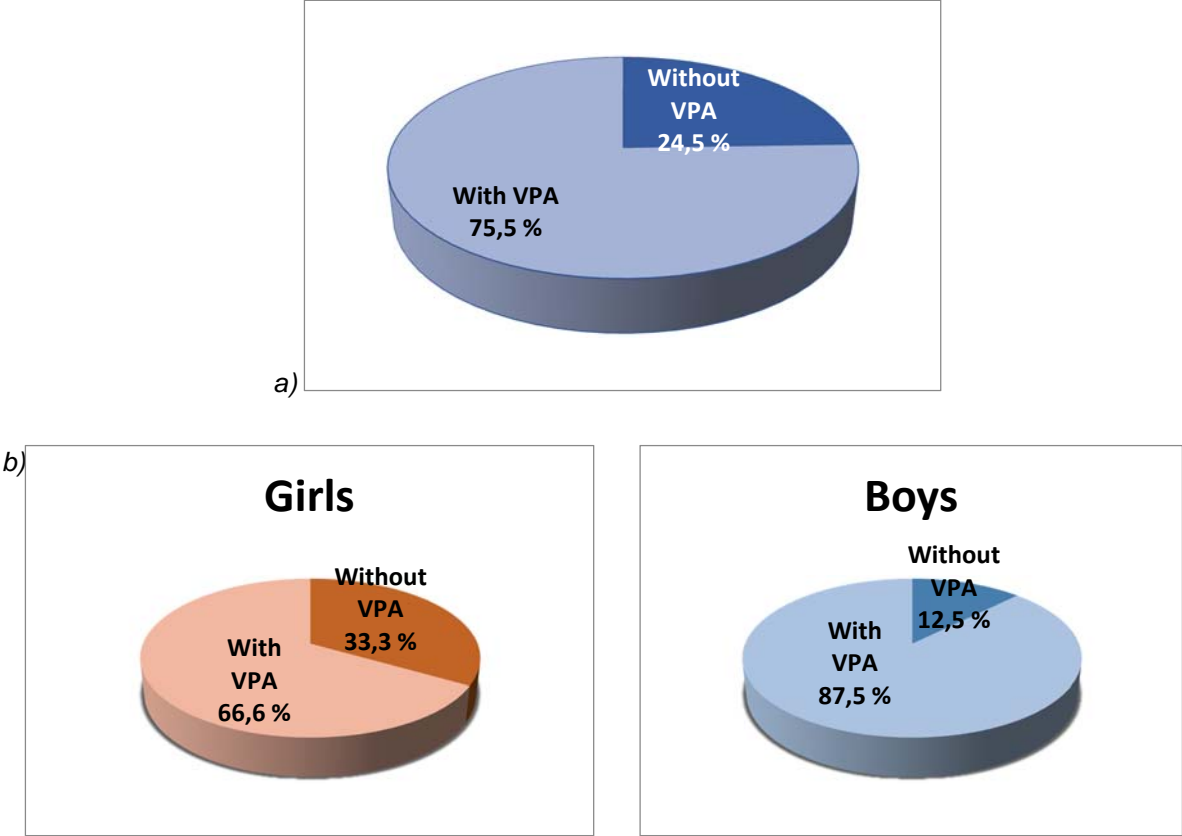


Figure 2 : Effective treatment, stopping epileptic seizures: a) in global cohort. b) by gender

The time to achieve treatment efficacy was on average 13 months (the minimum being immediate efficacy and the maximum 9 years). The time to efficacy tended to be longer in females with an average of 15.6 months for females and 9.59 months for males ( $p = 0.084$ ) (Figure 3a).

Fifty-five point six percent of patients were seizure-free after the first therapeutic trial: 40.2% of girls and 56.3% of boys. The number of therapeutic lines to achieve seizure cessation was 2.11 in girls and 1.81 in boys ( $p = 0.125$ ) (Figure 3b).

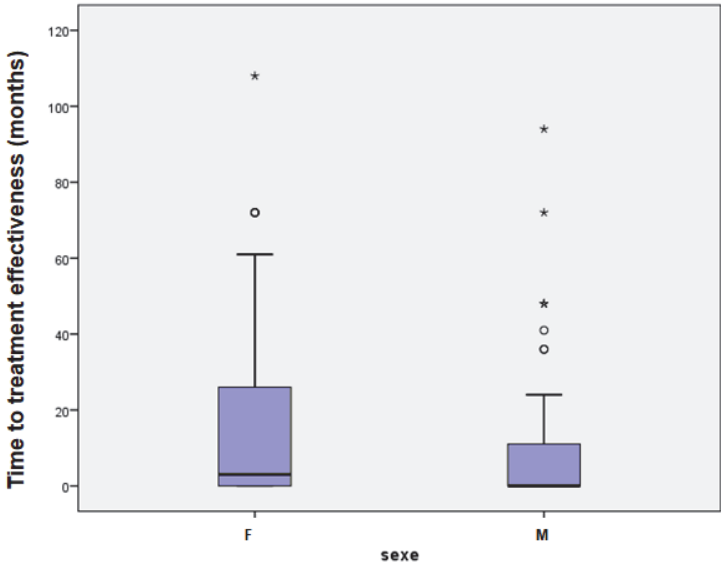


Figure 3 (a)

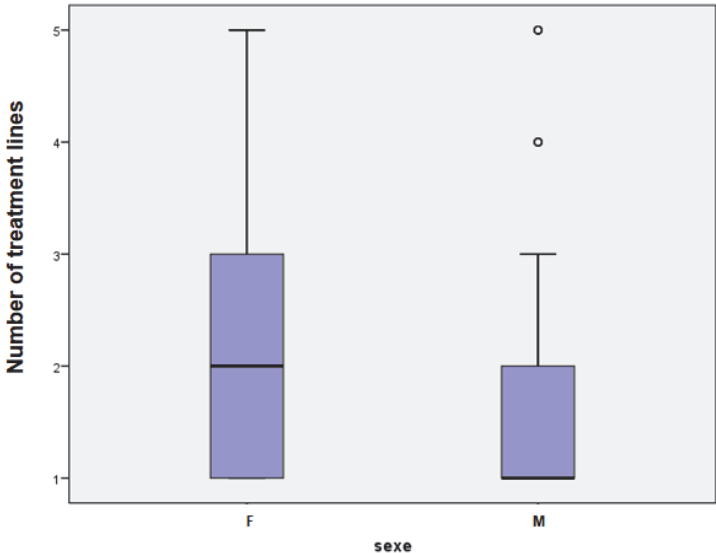


Figure 3 (b)

**Figures 3 :** 3a) Box-plots representing the time to achieve treatment efficacy (in months) by gender 3b) Box-plots representing the number of therapeutic lines before obtaining treatment efficacy by gender

An attempt to discontinue antiepileptic treatment was made in 22 subjects (14.6%). Relapse of seizures on discontinuation was observed in 14 of these patients. Withdrawal trials were performed on average after 3 years of disease control (1-7 years) at the age of 14 years (10-17 years). Thus 8.6% of our cohort could be weaned from any antiepileptic drug.

*- Therapeutic management before and after 2015*

Ninety three patients were followed before 2015 (53 girls (57%)), and 58 patients after 2015(34 girls (58,6%)).

A greater decrease in the prescription of VPA as 1<sup>st</sup> therapeutic line was observed in girls than in boys (with: in girls 47.2% of VPA prescriptions before May 2015 and 29.4% after June 2015 ( $p = 0.099$ ) and in boys 85% before May 2015 and 62.5% after June 2015 ( $p = 0.4$ ) (Figure 4a). There has been a decrease in VPA testing since the change in recommendations from 88.2% to 77.6% ( $p = 0.084$ ). This difference was found in both sexes but was greater in girls: 83% to 67.6% in girls ( $p = 0.096$ ) and 95% to 91.7% in boys ( $p = 0.627$ ) (Figure 4b).

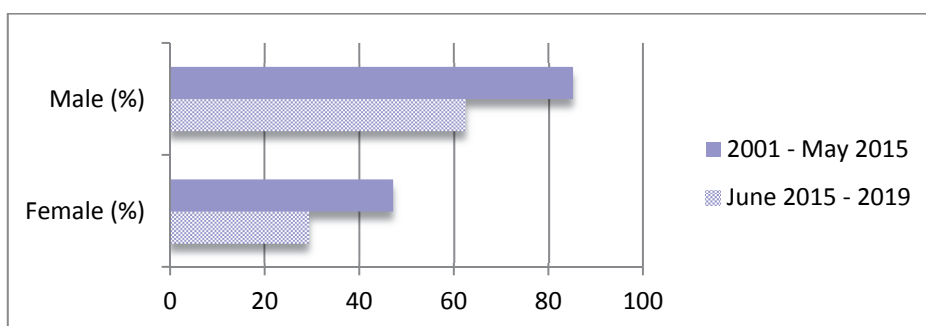


Figure 4 (a)

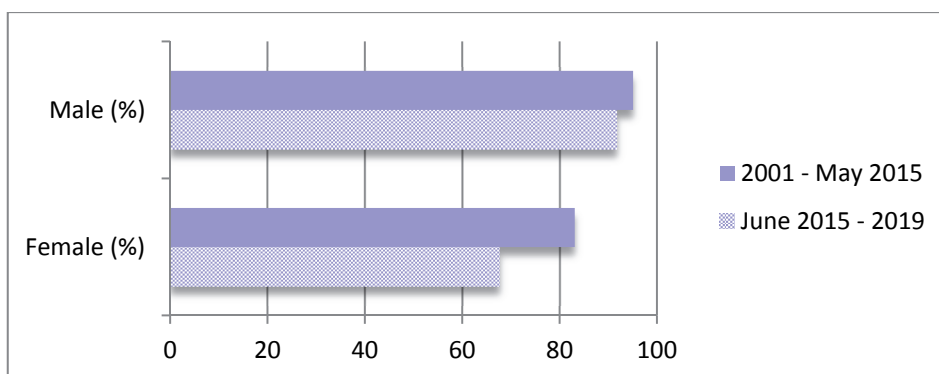


Figure 4 (b)

**Figures 4 :** 4 a) Prescription of 1st line VPA therapy before/after changes in recommendations according by gender

4 b) VPA testing before/after changes in recommendations by gender

*- Therapeutic compliance*

Adherence was 51.7% for girls and 50% for boys.

*- Complications of epilepsy or treatment*

We noted more academic difficulties among boys (72.7%) than among girls (54.3%) ( $p = 0.03$ ).

After June 2015, a 16-year-old girl died by SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy, 0.7% of the cohort). The epilepsy was not controlled after 4 therapeutic lines without VPA.

Eleven point eight percent of patients on VPA had side effects, the main one being excessive weight gain (7%). VPA was effective but stopped due to side effects in 15.6% of girls and 8.5% of boys ( $p = 0.2$ ).

In 15.3% of girls for whom the VPA was effective, the treatment was modified because of their gender. In 6 of these 9 patients, the VPA had to be prescribed back. The 3 others were treated effectively with LTG (2 patients) and Leviracetam (1 patient).

## 4. Discussion

In view of the recent changes in the recommendations of prescription of VPA in young girls in 2015, we studied the therapeutic management of 151 adolescents with IGE in a monocentric French cohort.

The age of onset of epilepsy, on average 11 years, was similar for girls and boys, corresponding to the age of entry into adolescence. 14.5% of adolescents had a history of febrile seizures and 19.8% experienced epilepsy in childhood. 20.5% of the cohort had family history of epilepsy. Our cohort included 41% GTCS alone, 29.1% JME, and 29.8% AEA. These characteristics were similar by gender. Patients were followed for a long period of time (mean: 4.6 years; range: 6 m-16 years).

Here, we show that VPA is the most prescribed AED but is less prescribed in girls (77% of girls, 93.8% of boys). This gender difference increased after the 2015 recommendations. This was associated with a longer delay in obtaining therapeutic efficacy in girls than in boys, with a difference of 6 months on average.

### *- Treatment of IGE*

In our study, the VPA remained the most prescribed (55.6% in the <sup>first</sup> line), as reported in the literature [3] allowing control of seizures in 75.5% of cases. Because of its tolerance and efficacy, it remains the <sup>first-line</sup> treatment recommended by experts in generalized epilepsy [24], although evidence supporting randomized controlled trials is scarce. LTG, topiramate and leviracetam may be an alternative to VPA [25-28]. Both VPA and LTG may be effective in IGE, although VPA shows superior and faster efficacy [25, 29-30]. However, we have observed a low efficacy as <sup>1st</sup> line therapy of LTG (38.1% of adolescents became seizure free: 42.9% of girls and 14.3% of boys) compared to VPA (78.2% of adolescents became seizure free: 73.3% of girls and 81.3% of boys). Our results were similar for each type of IGE. As the number of data regarding others AED were small because were low prescribed (less than 10% of cases), we did not studied their efficacy. Overall, few adolescents could become seizure free without VPA treatment to control seizures (24.5% without VPA at the end of the follow-up) and not prescribing VPA in 1st or 2nd line was associated with a delayed control of the condition.

### *- Therapeutic withdrawal*

In view of the toxicity of AED, a trial of withdrawal of treatment can be justified after a few years without any seizure. But there are no recommendations on the best time to try to stop an anti-epileptic treatment. Adolescence seems to be a good time because an increase in seizures can be objectified by parental supervision, and will not affect working life or driving. In our cohort, we were able to wean only 8.6% of patients off any antiepileptic treatment. This is in line with most of the studies addressing the question of the withdrawal of AED in [23, 25, 31].

### *- Consequences of uncontrolled epilepsy*

Unbalanced epilepsy can have social, psychological, and economic [32] as well as traumatic [18] repercussions. Patients with epilepsy are likely to die earlier than the general population due to injury, drowning, seizure disorder, suicide, or Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP sudden unexpected death in epilepsy) [33-35] . The risk of SUDEP in children with epilepsy, has been estimated to be 0.22/1,000 patient-years [36]. Although death in IGE is very rare, the majority of those are preventable with appropriate treatment.

Children and adolescents with GTCS have an increased risk of learning disabilities and academic difficulties, even with a normal IQ [37]. Patients with GTCS alone have significantly lower scores than non epileptic healthy controls on working memory and visuospatial reasoning, processing speed, flexibility and cognitive strategy. While patients with AEA and JME have lower scores on cognitive assessment and greater anxiety [19]. These cognitive comorbidities may be aggravated by active epilepsy. In addition, psychiatric co-morbidities such as mood disorders and anxiety are significantly associated with poor seizure control [38].

Early seizure control leads to a better social and psychological prognosis, in particular by improving the perceived stigma and the marital and employment situation [39-42]. The aim of rapid seizure control in pediatrics is above all to prepare these children and adolescents for their future life as adults and to guarantee them good psychological and physical health.

### *- Consequences of changes in prescription of VPA*

As a result of the 2015 recommendations, we have observed changes in prescribing. The prescription of VPA has decreased overall in both sexes, mainly in the prescription as 1<sup>st</sup> therapeutic line (63.4% to 43.1%). The difference is more significant in girls than in boys, from 47.2% to 29.4% and 85% to 62.5% respectively. This more marked decrease among girls is understandable given that the recommendations directly concern young girls of childbearing age. In the case of boys, it is likely that, following the media hype, parents were reluctant to use VPA among their teenagers, despite the lack of clear scientific data.

We found a significant difference in therapeutic management according to the gender of our cohort. VPA was prescribed in 40.2% of girls versus 76.6% of boys despite similar clinical characteristics (type of IGE, history, EEG and even compliance).

These inequalities in prescribing was associated with a difference in disease control by gender. This leads to a longer delay in obtaining therapeutic efficacy in girls than in boys (6 months of difference).

### *- Strength and limitations of our study*

To our knowledge, no study compares the therapeutic management of IGE between female and male. The main limitation of our study is its retrospectivity and the use of medical records to retrieve information. But its main advantage is that it gives real-life results, on a large cohort.

## **5. Conclusion**

Despite the willingness not to prescribe VPA as first-line therapy, it was necessary to control epilepsy in 75.5% of patients and 66.6% of girls. The use of others AED as first line treatment was associated with a longer time to control seizures, especially in female. It seems legitimate to return to a first-line prescription for IGE in girls of childbearing age, provided that regular medical monitoring allows for the anticipation of any pregnancy.



## 6. References

- [1] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
- [2] Scheffer, Ingrid E., Samuel Berkovic, et al. ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
- [3] Egunsola, Oluwaseun, Imti Choonara, et al. Anti-Epileptic Drug Utilisation in Paediatrics: A Systematic Review. *BMJ Paediatrics* 2017 Aug 11;1(1)
- [4] Bourgeois FT, Olson KL, Poduri A, et al. Comparison of Drug Utilization Patterns in Observational Data: Antiepileptic Drugs in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs*. 2015 Oct;17(5):401-10.
- [5] DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR et al. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984 Nov;19(3):473-81.
- [6] Clayton-Smith J1, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet*. 1995 Sep;32(9):724-7.
- [7] Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237-46
- [8] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015 Sep 8;85(10):866-72.
- [9] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016 Aug;57(8):e173-7.
- [10] Weston, Jennifer, Rebecca Bromley, et al. Monotherapy Treatment of Epilepsy in Pregnancy: Congenital Malformation Outcomes in the Child ». Édité par Cochrane Epilepsy Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Nov 7;11:CD010224.

- [11] Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1575-83.
- [12] Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):244-52.
- [13] Bromley R. The treatment of epilepsy in pregnancy: The neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs. *Reprod Toxicol*. 2016 Sep;64:203-10.
- [14] Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696-703.
- [15] High Authority of Health. Girls, adolescents, women of childbearing age and pregnant women with epilepsy: valproate-based specialities and drug alternatives. November 2015, updated September 2018
- [16] National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM). New conditions for the prescription and dispensing of specialities based on valproate and derivatives due to the risks associated with their use during pregnancy. May 2015
- [17] Tomson, Torbjörn, Anthony Marson, et al. Valproate in the Treatment of Epilepsy in Girls and Women of Childbearing Potential. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):1006-19.
- [18] Wilson, Dulaney A., et Anbesaw W. Selassie. Risk of Severe and Repetitive Traumatic Brain Injury in Persons with Epilepsy: A Population-Based Case–Control Study. *Epilepsy & Behavior* 2014 Mar;32:42-8.
- [19] Abarrategui, Belén, Beatriz Parejo-Carbonell, et al. The Cognitive Phenotype of Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Dec;89:99-104.
- [20] Cheung C, Wirrell E. Adolescents' perception of epilepsy compared with other chronic diseases: "through a teenager's eyes". *J Child Neurol*. 2006 Mar;21(3):214-22.
- [21] Mohanraj, R., et M. J. Brodie. Outcomes of Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes in a Non-Pediatric Setting. *Acta Neurol Scand*. 2007 Mar;115(3):204-8.

- [22] Szaflarski, Jerzy P., Christopher J. Lindsell, et al. Seizure Control in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsies: EEG Determinants of Medication Response. *Epilepsy & Behavior* 2010 Apr;17(4):525-30.
- [23] Vorderwülbecke, Bernd J., Alexander B. Kowski, et al. Long-Term Outcome in Adolescent-Onset Generalized Genetic Epilepsies. *Epilepsia* 2017 Jul;58(7):1244-1250.
- [24] The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence; 2012. Clinical Guideline 20
- [25] Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):75-9.
- [26] Marson, Anthony G, Asya M Al-Kharusi, et al. The SANAD Study of Effectiveness of Valproate, Lamotrigine, or Topiramate for Generalised and Unclassifiable Epilepsy: An Unblinded Randomised Controlled Trial. *The Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.
- [27] Coppola, Giangennaro, Alessandra Piccorossi, et al. Anticonvulsant Drugs for Generalized Tonic-Clonic Epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017 Jun;18(9):925-936.
- [28] Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 29;6:CD011412
- [29] Coppola, Giangennaro, Gianfranca Auricchio, et al. Lamotrigine versus Valproic Acid as First-Line Monotherapy in Newly Diagnosed Typical Absence Seizures: An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1049-53.
- [30] Giri, Vishal Prakash et al. Valproic Acid versus Lamotrigine as First-Line Monotherapy in Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Tonic –Clonic Seizures in Adults – A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jul;10(7):FC01-4.
- [31] Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011 Sep;20(7):520-5.
- [32] Fisher, Robert S., Carlos Acevedo, et al. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.

- [33] Berg AT, Shinnar S, Testa FM, et al. Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Dec;158(12):1147-52
- [34] Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):227-33.
- [35] Abdel-Mannan O, Taylor H, Donner EJ, et al. A systematic review of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in childhood. *Epilepsy Behav*. 2019 Jan;90:99-106.
- [36] Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1674-1680.
- [37] Nickels K. Seizure and Psychosocial Outcomes of Childhood and Juvenile Onset Generalized Epilepsies: Wolf in Sheep's Clothing, or Well-Dressed Wolf? *Epilepsy Curr*. 2015 May-Jun;15(3):114-7.
- [38] Akanuma, Nozomi, Eriko Hara, et al. Psychiatric Comorbidity in Adult Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2008 Jul;13(1):248-51.
- [39] Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*. 1996 Feb;37(2):148-61.
- [40] Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, et al. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1513-21.
- [41] Camfield PR, Camfield CS. What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions. *Pediatr Neurol*. 2014 Jul;51(1):17-23.
- [42] Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20-65 years of follow-up. *Epilepsia*. 2014 Feb;55(2):322-30.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



## Résumé

Objectif : Du fait des conséquences d' une épilepsie mal contrôlée mais aussi des effets secondaires des antiépileptiques, le choix d'un traitement antiépileptique efficace chez les adolescents atteint d'EGI est primordial mais complexe. En 2015, en raison d'effets tératogènes et cognitifs graves, l'HAS a renforcé les conditions de prescriptions de VPA chez les jeunes filles et adolescentes. L'objectif de notre étude est d'étudier la prise en charge thérapeutique d'une cohorte marseillaise d'adolescents suivi pour une EGI.

Méthode : Nous avons inclus rétrospectivement 151 adolescents suivis pour EGI entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2019. Nous avons évalué la prise en charge mais aussi la prescription de VPA selon le sexe, avant et après les recommandations de 2015.

Résultats : Le VPA reste le traitement anti épileptique le plus prescrit et le plus efficace dans les EGI, permettant un arrêt des crises dans 75,5% des cas. Il est utilisé en première ligne thérapeutique chez 40,2% des filles et 76,6% des garçons. Depuis juin 2015, on note une diminution de prescription du VPA dans les 2 sexes, plus marquée chez les filles. Le délai pour obtenir un arrêt des crises sous traitement est plus long chez les filles (15,6 mois) que chez les garçons (9,6 mois).

Conclusion : Un contrôle de la maladie par un arrêt des crises est primordial chez les adolescents épileptiques afin d'éviter les conséquences sociales, psychologiques, et traumatiques. Malgré la volonté de ne pas prescrire le VPA comme thérapie de première intention, il est nécessaire pour contrôler les crises chez la grande majorité des patients atteints d'EGI, y compris les filles. Un suivi médical rapproché à l'adolescence doit permettre d'anticiper un éventuel projet de grossesse pour modifier si besoin le traitement.

Mots clés : EGI, adolescents, anti épileptiques, valproate