

---

## TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'ÉPILEPSIE IDIOPATHIQUE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

L'épilepsie idiopathique ou primaire, dont le diagnostic ne peut être établi qu'après avoir éliminé toute autre cause possible des crises épileptiformes, est contrôlée chez la plupart des chiens et des chats grâce à un traitement au phénobarbital<sup>1</sup> (PB). Un groupe important d'animaux restera cependant réfractaire au traitement, malgré une durée de traitement suffisamment longue (min. 4 mois) et des concentrations sériques suffisamment élevées.

Le présent article passe en revue le traitement standard au phénobarbital ainsi que certaines molécules pouvant être utilisées dans la prise en charge de patients réfractaires. Le traitement des crises multiples (*cluster seizures*) est également rapidement abordé, ainsi que le *status epilepticus* (état de mal épileptique).

### Quand traiter?

Le traitement doit à la fois viser le contrôle des crises (moins de crises dans la durée et crises moins intenses) et éviter au mieux les effets indésirables. La perception qu'a le propriétaire de la fréquence et de la gravité des crises avant et pendant le traitement, ainsi que de la gravité des effets indésirables, influencera dans une certaine mesure l'évaluation positive du traitement. Le traitement est dans la plupart des cas un traitement à vie. Si l'animal ne présente pas de crises pendant un à deux ans, on peut envisager de mettre graduellement fin au traitement.

En général, un traitement précoce offre un meilleur pronostic pour ce qui est du contrôle des crises. A titre de directive, un traitement est en général instauré: 1) lorsque les crises ont lieu plus d'une fois par mois, 2) lorsque, indépendamment du nombre de crises, l'animal souffre de crises très sévères ou lorsque les crises sont très rapprochées (2 crises ou plus en 24 h), ou 3) lorsque le nombre de crises et/ou leur intensité augmentent dans le temps.

### Traitement

Aucun médicament n'est enregistré en Belgique pour le traitement de l'épilepsie idiopathique chez le chien ou le chat. Les molécules mentionnées ci-après doivent donc être utilisées dans le cadre du système de la cascade.

### Traitement standard

Le traitement par le phénobarbital constitue le traitement standard de l'épilepsie chez le chien et le chat.

Pour tous les médicaments présentant une cinétique linéaire, dont les anticonvulsivants, 90 à 95% de l'état d'équilibre est atteint après 3 à 5 demi-vies. Lorsqu'elles ont atteint l'état d'équilibre, les concentrations sanguines des anticonvulsivants peuvent être mesurées afin de vérifier si elles ne dépassent pas leur seuil thérapeutique. Les intervalles d'administration doivent correspondre au moins à 1/3 de la demi-vie, afin de garantir à tout moment de la journée des concentrations plasmatiques suffisamment élevées, sans fluctuations trop importantes.

---

<sup>1</sup> Synonyme: *phénobarbitone*

## Phénobarbital (PB)

### Dose initiale

Ca: 1,5 – 5 mg/kg po 2 x pj

Fe: 1 – 2 mg/kg 1 x pj, 2 x pj si nécessaire

La faible dose est administrée en cas de crises moins fréquentes et modérées, la dose élevée en cas de crises fréquentes et sévères ou lorsque les crises sont très rapprochées dans le temps. Chez la plupart des chiens, la demi-vie d'élimination s'avère suffisamment longue pour qu'un intervalle de 12 heures entre chaque dose soit suffisant.

### Concentration sérique

La concentration sérique du PB est mesurée lorsque l'état d'équilibre de celui-ci est atteint soit entre 14 jours à 1 mois après le début du traitement. La demi-vie d'élimination sérique du phénobarbital se situe entre 40 et 90 heures chez le chien, et entre 40 et 50 heures chez le chat.

Fenêtre thérapeutique du PB: 15 – 45 µg/l ou 65-170 µmol/l.

La dose peut être adaptée afin de poursuivre le traitement avec la plus basse dose effective. Chez certains patients, la concentration sérique plus élevée est nécessaire pour maintenir le contrôle des crises. D'autres paramètres hématologiques et biochimiques sont vérifiés pour contrôler les effets indésirables du PB (voir plus loin).

La concentration sérique et les paramètres précités sont ensuite contrôlés tous les 3 – 6 mois ou 14 jours après chaque adaptation de la dose.

La dose doit être adaptée en l'absence de tout effet, lorsque des effets indésirables graves surviennent ou lorsque la fréquence ou l'intensité des crises augmente à nouveau. La formule suivante peut être utilisée dans ces cas-là: (concentration souhaitée/concentration actuelle) x total # mg PB pj = dose orale quotidienne de PB.

### Effets indésirables

Des effets indésirables modérés surviennent fréquemment après l'instauration du traitement par le PB (polyurie, polydipsie, polyphagie, sédation, augmentation des enzymes hépatiques). L'effet sédatif disparaît généralement après une à plusieurs semaines. Dans de rares cas, des effets indésirables graves surviennent tels que de la toxicité hépatique et des troubles sanguins (anémie, neutropénie et thrombocytopenie). Conséquemment à l'induction enzymatique du PB, on peut s'attendre à une augmentation de la phosphatase alcaline dans le sérum après administration de PB. Une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) dans le sérum est plus grave, étant donné qu'on peut généralement en déduire une lésion hépatocellulaire. En cas d'augmentation de ces deux enzymes, on en déduira donc plutôt une lésion hépatocellulaire (subclinique) qu'une induction des enzymes hépatiques. La toxicité hépatique est plus fréquente lorsque les concentrations plasmatiques du PB dépassent 35 µg/l. C'est pourquoi les valeurs hépatiques et hématologiques sont contrôlées lors des examens effectués tous les 6 mois. L'apparition soudaine d'un effet sédatif sans que la dose de PB ne soit augmentée, peut indiquer une lésion du foie. Chez les patients présentant des signes de toxicité hépatique, on peut envisager l'administration concomitante de bromure de potassium et la réduction progressive de la dose de PB. Cet effet du PB sur le foie n'est pas observé chez le chat.

Des cas de "Euthyroid Sick Syndrome" peuvent survenir (voir Folia Veterinaria 2006 n° 3).

### Arrêt progressif du traitement

On peut envisager, chez les animaux ne présentant plus de crises pendant un temps assez long (selon les références, 6 mois à 2 ans), l'arrêt progressif du traitement. On mettra en

balance le risque de réapparition des crises avec les bénéfices de l'arrêt du traitement et de ses effets négatifs potentiels. Il est conseillé de diminuer progressivement la dose sur une période de 6 à 12 mois, en diminuant la dose toutes les 4 à 6 semaines de 10 à 20 %.

### Benzodiazépines

Afin d'éviter des crises en début de traitement par le PB, lorsque l'état d'équilibre du PB n'est pas encore atteint, des benzodiazépines telles que le diazépam (0,5 – 1 mg/kg) ou le clonazépam (2 x pj 0,02 mg/kg) peuvent être administrées au chien. Un traitement prolongé par les benzodiazépines est déconseillé chez le chien vu l'apparition rapide d'accoutumance. Dans le passé, l'utilisation de benzodiazépines telles que le diazépam, était recommandée chez le chat en tant que thérapie standard. Mais étant donné le risque d'insuffisance hépatique, on évitera également un traitement prolongé chez cette espèce. Les benzodiazépines sont cependant recommandées pour le traitement d'une crise épileptiforme ou d'un *status epilepticus* (voir plus loin).

## Patients réfractaires

L'efficacité du PB est insuffisante, voire inexistante chez 1/3 des patients malgré des concentrations sériques adéquates. Les alternatives connues en médecine humaine ne sont pas souvent applicables chez le chien ou le chat en raison des demi-vies d'élimination courtes ou des effets toxiques de ces substances. La phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque et les benzodiazépines sont éliminés si rapidement qu'ils n'entrent pas en ligne de compte pour le traitement de l'épilepsie idiopathique. Les médicaments proposés dans le traitement de l'épilepsie réfractaire chez les animaux sont: le bromure, le lévétiracétam, la *zonisamide*, la gabapentine, le felbamate, la *nimodipine* et le topiramate. En Belgique, seuls le lévétiracétam, la gabapentine, le felbamate et le topiramate sont commercialisés en tant que médicaments à usage humain. La plupart de ces molécules sont administrées concomitamment au PB.

Parmi les inconvénients de ces substances, on compte leur coût élevé et le fait qu'elles doivent être administrées plusieurs fois par jour, avec le même intervalle entre chaque dose. Par ailleurs, l'efficacité de ces molécules chez le chien est suggérée par un nombre très limité d'études cliniques.

Les paragraphes suivants passent brièvement en revue le bromure et les molécules disponibles en Belgique sous forme de spécialités à usage humain.

### Bromure

En général, on administre du bromure de potassium (KBr). Le bromure de sodium (NaBr) est parfois proposé pour les patients souffrant d'insuffisance rénale ou surrénalienne. La dose de NaBr est inférieure de 15% à la dose de KBr. Le KBr peut être inséré dans des capsules ou dissous dans de l'eau ou dans une solution de sucre (250 mg/ml).

#### **Dose initiale:**

Ca: 20 – 60 mg/kg pj (éventuellement répartis en 2 prises). Chez les animaux uniquement traités au KBr et dont la fréquence des crises est relativement élevée, on peut éventuellement administrer une dose de charge de 125 mg/kg en 2 prises pj durant les 5 premiers jours. Une forte assimilation d'ions chlore avec l'alimentation (aliments secs avec > 1% Cl) stimule l'excrétion du bromure par l'urine et diminue les concentrations sériques du bromure.

#### **Concentrations sériques**

La concentration sérique du KBr est contrôlée après 2 – 4 mois.

La fenêtre thérapeutique du KBr est comprise entre 1000 et 2500 µg/ml. Elle est plus élevée lorsque le KBr est administré seul (> 2000 µg/ml, dans certains cas > 3000 µg/ml). Chez la plupart des chiens traités par du KBr et du PB, les crises peuvent être contrôlées avec des concentrations sériques de PB relativement basses (< 20 µg/ml). Dans 20% des cas, l'administration de PB peut être progressivement diminuée puis arrêtée. Vu le risque d'hépatotoxicité plus faible lié aux posologies réduites en PB et vu l'excrétion rénale du KBr, cette association se révèle intéressante pour les insuffisants hépatiques. Certains auteurs préfèrent le KBr comme anticonvulsivant de première ligne chez le chien, en raison du risque d'hépatotoxicité moindre. Chez les animaux ayant été préalablement traités par le PB, il est conseillé de ne diminuer la dose de PB qu'après obtention du steady-state du KBr, ou lorsque des signes sédatifs évidents surviennent. La dose peut ensuite être diminuée de 10 – 25 % toutes les 4 à 6 semaines.

#### **Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître chez le chien: ataxie, sédation, vomissements, polyurie et polydipsie, polyphagie et eczéma. Parmi les effets moins fréquents: agressivité et pancréatite (surtout en cas d'association de Br avec du PB). Dans de nombreux cas, ces effets indésirables peuvent disparaître après réduction de la dose de PB de 10 à 25 %.

Le KBr n'est pas utilisé chez le chat : il est en effet moins efficace chez cette espèce que chez le chien et il est associé à de l'asthme bronchique dans 35 à 42 % des chats traités.

#### **Felbamate**

La demi-vie chez le chien est comprise entre 5 et 8 h. Le felbamate est principalement excrété par les reins, non métabolisé. Une petite fraction est métabolisée et excrétée par les fèces.

Le dose initiale chez le chien est de 15 – 20 mg/kg, 3 x pj; la dose peut être augmentée si nécessaire jusqu'à 65 mg/kg.

Une étude signale des troubles sanguins réversibles (thrombocytopenie, leucopénie) chez deux chiens sur les six traités; l'un des deux présentait également une kératoconjunctivite.

Le felbamate est généralement administré en association avec le PB et le KBr.

Les inconvénients sont la fréquence d'administration (3 x par jour) et le coût élevé du traitement.

#### **Gabapentine**

Chez l'homme, la gabapentine est presque entièrement excrétée par les reins, alors que chez le chien, elle est partiellement métabolisée dans le foie. La demi-vie d'élimination chez le chien est de 2 à 4 h. Il est donc difficile de maintenir l'état d'équilibre des concentrations sériques sans prises quotidiennes répétées.

Les doses initiales citées dans la littérature pour le chien tournent entre 30 – 60 mg/kg répartis en 3 – 4 prises par jour.

Tout comme pour le felbamate, les inconvénients de la gabapentine sont le prix onéreux et la fréquence d'administration. Dans une étude, 11 chiens réfractaires au PB et au KBr ont été traités concomitamment avec la gabapentine. Après 3 mois, l'efficacité a été évaluée. Une réduction d'au moins 50 % du nombre de crises par semaine a été observée chez 6 chiens. Chez 6 animaux, de la sédation et de l'ataxie sont apparues. Dans une autre étude comparable, aucune diminution significative du nombre total de crises n'a été constatée. Après 3 mois de traitement, 3 chiens sur 17 n'avaient plus aucune crise.

Après un temps plus long, 2 animaux supplémentaires étaient libérés de leurs crises. On a cependant observé une augmentation significative de l'intervalle de temps moyen entre deux crises et une diminution significative du temps de récupération après une crise.

### Topiramate

La demi-vie chez le chien est de 2 – 3,8 h après plusieurs prises. Plus de 90% de la dose sont excrétés, sous une forme non métabolisée, dans l'urine.

La dose initiale recommandée chez le chien est comprise entre 5 et 10 mg/kg 2 x pj. La dose la plus faible est recommandée pour éviter les effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux, de l'ataxie et de l'irritabilité. Les résultats d'études de toxicité de longue durée chez le chien ne sont pas connus.

### Lévétiracétam

Le lévétiracétam est rapidement absorbé oralement et excrété majoritairement (80 %) par voie rénale chez le chien. La métabolisation hépatique et l'excrétion biliaire sont réduites. La demi-vie chez le chien est de 3,3 h. La dose initiale recommandée est de 20 mg/kg 3 x pj ou de 10 mg/kg 3 x pj selon les sources. Les administrations orales prolongées semblent inoffensives chez le chien bien que des effets sédatifs puissent survenir. Dans une étude récemment publiée, dans laquelle le lévétiracétam était administré concomitamment à du PB et du KBr à des chiens devenus réfractaires à ces deux dernières molécules, une diminution du nombre de crises d'au moins 50 % a été constatée chez 8 des 14 chiens traités. Parmi les 6 chiens restants, 1 chien a présenté une amélioration après doublement de la dose. Après 4 à 8 mois de traitement, les auteurs ont cependant observé une augmentation du nombre de crises chez 6 des 9 chiens qui avaient préalablement réagi positivement. Chez 1 seul des chiens traités dans cette étude, de la sédation a été constatée.

Comme c'est le cas pour tous les nouveaux anticonvulsivants à usage humain, le coût de cette molécule constitue un inconvénient de taille.

## Crises multiples

Les crises multiples ou *cluster seizures* (> 1 crise/24 h) sont dangereuses lorsqu'elles sont intenses et très rapprochées.

Chez les animaux ayant des *cluster seizures* dans leurs antécédents, le propriétaire peut administrer du diazépam par voie rectale (1 – 2 mg/kg) ou intranasale (0,5 mg/kg). La dose la plus élevée est conseillée chez les animaux traités par du phénobarbital depuis plus longtemps (> 30 j). L'administration peut être répétée 2 x en 24 h. Lorsque les crises ne peuvent être contrôlées, un médecin vétérinaire doit être consulté. Il faut signaler aux propriétaires que l'administration doit être suspendue en cas de sédation profonde, de dépression respiratoire ou de saignements au niveau rectal ou nasal.

## Status epilepticus

On peut parler de "*status epilepticus*" (SE) lorsque plusieurs crises d'une durée supérieure à la normale (> 5 min.) sont observées, sans reprise de conscience entre les crises. Sans traitement d'urgence, les crises peuvent durer très longtemps (> 30 min.) et provoquer des lésions neurologiques et la mort du patient. Le status épileptique peut survenir chez les patients souffrant d'épilepsie idiopathique. Il aurait été constaté chez 2,5 % des animaux atteints de cette maladie mais souvent, une autre pathologie en est à l'origine.

- Les benzodiazépines sont les anticonvulsivants de premier choix pour le traitement d'urgence, en particulier le diazépam par voie IV (Ca: 0,5 – 1,0 mg/kg ou Fe: 0,5 mg/kg). La dose élevée de diazépam peut être utile chez les chiens traités par du phénobarbital depuis plus de 30 j. L'administration rectale n'est pas conseillée dans cette situation vu l'apparition plus tardive de l'effet liée à un temps de résorption de plus de 15 min. Cette administration peut être répétée après 5 ou 10 min. L'action du diazépam par voie IV est presque immédiate (+/- 1 min.) mais est cependant relativement courte (+/- 30 min.). L'effet du traitement par le diazépam diminuera d'autant plus que l'intervalle entre l'apparition des symptômes et le début du traitement sera long. Des administrations répétées de diazépam par voie IV, sans dose de charge d'un anticonvulsivant à action prolongée, ne suffisent pas à prévenir les crises suivantes et entraîneront des concentrations élevées de diazépam et des effets toxiques.

- Une dose de charge de phénobarbital est donc administrée (5 – 10 mg/kg) pour obtenir un effet anticonvulsivant prolongé. Le phénobarbital est ensuite administré par perfusion (2 – 6 mg/chien/h).

L'association de diazépam et de phénobarbital peut provoquer une dépression cardiaque et respiratoire.

- Si le traitement par PB ne réussit pas, le patient est anesthésié avec du pentobarbital qui n'a pas d'action anticonvulsivante mais interrompt l'activité musculaire pendant la crise. L'anesthésie peut également être induite par du propofol. Quelques cas de crises épileptiformes liées à l'usage de propofol ont cependant été rapportés.

- Le traitement est progressivement arrêté quand aucune crise n'est survenue depuis minimum 8 h.

- Un traitement complémentaire par des glucocorticoïdes peut être envisagé lorsqu'un œdème cérébral est suspecté (en cas de crises sévères et prolongées) : dexaméthasone 0,25 mg/kg 1 – 3 x pj pendant 3 j).

## En guise de conclusion

L'épilepsie pose un défi au médecin vétérinaire, aussi bien pour ce qui est de l'établissement du diagnostic, qui n'est pas traité dans cet article, que du choix d'un traitement. La plupart des animaux traités seront capables de mener une vie relativement normale. L'engagement des propriétaires est cependant très important. Ils doivent être disposés à fournir les efforts nécessaires pour mener à bien le traitement, ils doivent consulter régulièrement le médecin vétérinaire pour le contrôle de leur animal, et ils doivent être conscients de la charge émotionnelle et financière liée au traitement. Il est donc indispensable qu'ils puissent compter, de la part du médecin vétérinaire, sur une information et un accompagnement sérieux.

## Sources consultées

*Canine Epilepsy Website* [www.canineepilepsy.org.uk](http://www.canineepilepsy.org.uk)

*Epilepsy Clinic* [www.rvc.ac.uk/epilepsy/index.cfm](http://www.rvc.ac.uk/epilepsy/index.cfm) Ed. K. Chandler

Anor S. *How I treat seizures SEVC Proceedings 2007, Southern European Veterinary Conference (Eds) Publisher*

*International Veterinary Information Service* ([www.ivis.org](http://www.ivis.org))

Berendt M. *Epilepsy In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment, C.H. Vite (Ed.) (13-Jul-2004) Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.*

Clemmons RM *Seizure Disorders in dogs and cats Copyright University of Florida 1997*  
[neuro.vetmed.ufl.edu/neuro/seizures/seizure.htm](http://neuro.vetmed.ufl.edu/neuro/seizures/seizure.htm)

Govendir M, Perkins M, Malik R *Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent Aust. Vet. J. 2005 83(10): 602-8*

- Kortz G. From gold beats to keppra: update on anticonvulsant therapy 2<sup>nd</sup> Annual Veterinary Neurology Symposium, University of California, Davis USA 2005*
- Platt SR et al. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy Veterinary Record (2006; 159, 881 – 884*
- Reuhlmann D, Podell M, March P Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs J. Small. Anim. Pract. 2001 42(8): 403-8*
- Trepanier L. Update on bromide and phenobarbital World Small Animal Veterinary World Congress Vancouver 2001 26th WSAVA Congress Proceedings ([www.wsava.org](http://www.wsava.org))*
- Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, Platt SR, Chandler KE The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs Vet. J. 2008 176(3)310-9*