

**THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR DE PHARMACIE**

**par
Benoît Lucas**

*Présentée et soutenue publiquement le
19 décembre 2014*

Le patient épileptique à l'officine

Président : Monsieur François Lang, Professeur de Pharmacologie

Membre du jury : Monsieur Pascal Derkinderen, Professeur de Neurologie
Madame Geneviève Fardin, Pharmacien d'officine

Remerciements

Merci à ma femme pour sa complicité et son soutien dans les petites et les grandes décisions qui fondent notre avenir et celui de notre famille.

Sans la bienveillante attention du Pr Derkinderen, il m'aurait été impossible de traiter ce sujet qui me tient tant à cœur. Je le remercie donc tout particulièrement ainsi que l'ensemble du Jury.

Merci au comité de pilotage EPICOM qui m'a appris à découvrir cette maladie du point de vue des personnes épileptiques et à éprouver pour elles une profonde empathie. Merci donc aux Pr Ryvlin, Pr de Toffol, Pr Dupont, Pr Derambure, Dr Biraben et Pr Navarro.

Sommaire

Remerciements	1
Liste des abréviations.....	6
Liste des figures	9
Introduction	11
Partie I : La maladie épileptique	12
1) Définitions	12
1.1) <i>Maladie épileptique et crises d'épilepsies</i>	12
1.2) <i>Le vécu du patient épileptique</i>	13
2) Épidémiologie	14
2.1) <i>L'épilepsie dans le monde</i>	14
2.2) <i>L'épilepsie en France</i>	15
3) Physiopathologie	17
3.1) <i>Du foyer épileptogène aux réseaux neuronaux ; théories de l'épileptogénèse (22)</i>	17
3.2) <i>Ictogénèse et applications pharmacologiques</i>	17
3.3) <i>Modes d'actions pharmacologiques des principaux traitements anti-épileptiques</i>	27
4) Sémiologie (62)	28
4.1) <i>Polymorphisme des crises</i>	28
4.2) <i>Dynamique des crises</i>	28
4.3) <i>Crises généralisées</i>	29
4.4) <i>Crises partielles</i>	32
5) L'épilepsie : une pathologie singulière.....	35

Partie II : Vers l'alliance thérapeutique.....	36
1) La classification des épilepsies comme base de la prise en charge	36
1.1) <i>Classification des crises d'épilepsie de 1981 (63).....</i>	36
1.2) <i>Classification de 1989 : les syndromes épileptiques (64).....</i>	38
1.3) <i>Classification des épilepsies et exercice officinal.....</i>	40
2) Les grandes étapes : du diagnostic à la rémission	42
2.1) <i>De la crise initiale à la confirmation de la crise épileptique</i>	42
2.2) <i>Le diagnostic étiologique de l'épilepsie</i>	43
2.3) <i>La décision de mise en route d'un traitement.....</i>	44
2.4) <i>L'adaptation du traitement</i>	45
3) Le bilan épileptologique du patient.....	48
3.1) <i>Le nombre de crises</i>	48
3.2) <i>La nature des crises.....</i>	48
3.3) <i>Les facteurs favorisant.....</i>	49
3.4) <i>La tolérance au traitement.....</i>	50
3.5) <i>L'observance.....</i>	52
4) Le bilan personnel.....	53
4.1) <i>L'humeur ; la recherche systématique de l'anhédonie et des idées noires.</i>	53
4.2) <i>L'anxiété anticipatoire et sa traduction par des comportements paradoxaux.....</i>	56
4.3) <i>L'impact de l'épilepsie sur la vie professionnelle.....</i>	57
4.4) <i>Le projet de grossesse de la patiente épileptique.....</i>	61
4.5) <i>La sexualité du patient épileptique (143).....</i>	65
5) La prescription des antiépileptiques	66
5.1) <i>Le syndrome et le spectre d'activité des anti-épileptiques</i>	66
5.2) <i>Age et sexe du patient.....</i>	67
5.3) <i>Les comorbidités.....</i>	67
6) La mise en place des traitements	69
6.1) <i>L'initiation d'un traitement anti-épileptique.....</i>	69
6.2) <i>La monothérapie de substitution</i>	69
6.3) <i>La bithérapie d'addition.....</i>	70
6.4) <i>Le cas des polythérapies.....</i>	70
6.5) <i>Le retrait d'un antiépileptique</i>	70
6.6) <i>La substitution générique.....</i>	71
7) Le médicament : trait d'union entre le patient et son médecin.....	71
Partie III : Les traitements	72
1) L'étude SANAD.....	72
1.1) <i>Point communs entre les deux bras de l'étude.....</i>	72
1.2) <i>Le bras A de l'étude SANAD évaluant les anti-épileptiques en monothérapie dans l'épilepsie avec crises partielles</i>	75
1.3) <i>Le bras B de l'étude SANAD évaluant les anti-épileptiques en monothérapie dans l'épilepsie avec crises généralisées</i>	77
1.4) <i>Autres types d'études</i>	79
2) Les anti-épileptiques de première intention	80
2.1) <i>La carbamazépine - CBZ - TÉGRÉTOL®.....</i>	80
2.2) <i>L'acide valproïque / valproate de sodium – VPA – DÉPAKINE®, DÉPAKINE CHRONO® ET MICROPARKINE LP®.....</i>	87
2.3) <i>La lamotrigine - LTG - LAMICTAL®</i>	94
2.4) <i>Le lévétiracetam - LEV - KEPPRA®</i>	100
3) Anti-épileptiques de seconde intention.....	105
3.1) <i>Le topiramate et le zonisamide – TPM et ZNS – EPITOMAX® ET ZONEGRAN®</i>	105
3.2) <i>L'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine – OXC et ESL – TRILEPTAL® ET ZEBINIX®</i>	112
3.3) <i>La gabapentine et la prégabaline – GBP et PGB – NEURONTIN® et LYRICA®.....</i>	117
4) Les nouveaux antiépileptiques.....	122
4.1) <i>Le lacosamide – LCS – VIMPAT®</i>	122
4.2) <i>La rétigabine - RTG – TROBALT®</i>	124
4.3) <i>Le pérampandol – PER - FYCOMPA®</i>	126

Partie IV : Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient épileptique 128

1) Le positionnement de l'officine dans le domaine de l'épilepsie.....	129
1.1) La méthode SWOT.....	129
1.2) Les facteurs clés de succès et les inhibiteurs clés de la prise en charge du patient épileptique à l'officine.....	132
1.3) L'USP (Unique Selling Proposition).....	132
1.4) La stratégie et les leviers d'action du pharmacien d'officine.....	132
2) La mise en place d'un système de vigilance adapté.....	134
2.1) Détecter tous les risques liés au suicide.....	134
2.2) Garantir qu'aucune grossesse sera non préparée.....	136
2.3) Prendre en charge le phénomène idiosyncrasique.....	138
2.4) Donner des conseils hygiéno-diététiques pour prévenir le risque sur le métabolisme osseux	141
2.5) Prévenir certains risques spécifiques.....	141
3) Accompagner la personne épileptique en partenariat avec toutes les parties-prenantes..	145
3.1) Optimiser l'observance.....	146
3.2) Proposer un entretien de préparation à la consultation épileptologique.....	149
3.3) Participer à un programme d'éducation thérapeutique.....	150
3.4) Mettre en place une base documentaire et de veille.....	154

Discussion 156

1) Le pharmacien, un acteur parmi d'autres.....	156
1.1) Les acteurs du soin.....	156
1.2) Le pharmacien, une légitimité à construire.....	157
2) L'épilepsie comme priorité du territoire de santé.....	158
2.1) La notion de priorité en santé publique.....	158
2.2) Officine, épilepsie et territoire de santé : l'éducation thérapeutique comme trait d'union	159

Bibliographie..... 160

Liste des abréviations

AAN	American Association of Neurology
AAS	Acide acétyl-salicylique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPA	Acide amino-hydroxy-méthyl isoxazole propionique
ANS	American Neurology Society
AVC	Accident vasculaire cérébral
BFNIS	Convulsions néonatales et infantiles familiales bénignes (Benign familial neonatal-infantile seizures)
BFNS	Convulsions néonatales familiales bénignes (Benign familial neonatal seizures)
BZD	Benzodiazepine
CBZ	Carbamazépine
CZP	Clonazépan
DIU	Dispositif intra-utérin
DMH	Dérivé mono-hydroxy
EEG	Électro-encéphalogramme
EGI	Epilepsies généralisées idiopathiques
EPPR	Épilepsie partielle pharmaco-résistante
ESL	Eslicarbazépine
ESM	Éthosuccimide
ETX	Ethosuximide
FBM	Felbamate
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GABA	Gamma amino-butyric acid
GAD	Glutamate décarboxylase (Glutamic acid decarboxylase)
GBP	Gabapentine
GEFS+	Épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus (Generalised epilepsy with febrile seizures plus)
HPST	Hôpital santé et territoire
HVA	Activation à haut potentiel (High voltage activation)
ILAE	International League Against Epilepsy
IMAO	Inhibiteur des mono-amines oxydases
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonance magnétique

IRS	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV	Intraveineux
LCS	Lacosamide
LEV	Lévétiracétam
LH	Hormone lutéinisante
LTCC	Canaux calciques dependant du voltage de type L (Long term calcium channel)
LTG	Lamotrigine
LTS	Low treshold spike
LVA	Activation à bas potentiel (Low voltage activation)
LZP	Lorazépam
MDZ	Midazolam
NET	Nécrolyse épidermique toxique
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
OXC	Oxcarbazepine
PA	Potentiel d'action
PER	Pérampanel
PGB	Prégabalin
PHT	Phénitoïne
PPS	Potentiel post-synaptique
PPSE	Potentiel post-synaptique excitateur
PPSI	Potentiel post-synaptique inhibiteur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RE	Réseau épileptogène
RTN	Rétigabine
SANAD	Standard And New Antiepileptic Drug
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SJS	Syndrome de Steven Jhonson
SLI	Stimulation lumineuse intermittente
SNC	Système nerveux central
STP	Stiripentol
TC	Traumatisme crânien
TDM	Tomo-densitométrie
TGB	Tiagabine
TPM	Topiramate
TTCC	Canaux calciques de type T (Transient type calcium channel)

VDKCs	Canaux potassiques voltage-dépendant (Voltage-dependant potassium channels)
VGB	Vigabatrin
VGKC	Voltage-gated potassium channel
VGSCs	Canaux sodiques voltage-dépendants (Voltage-gated sodium channels)
VPA	Valproate de sodium / Acide valproïque
ZE	Zone épileptogène
ZNS	Zonisamide

Liste des figures

Figure 1 : incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge d'après Hauser & Al

Figure 2 : genèse du potentiel d'action et canaux ioniques d'après StudyBlue

Figure 3 : différents sous-types de récepteurs mGLU dans la synapse d'après David

Figure 4 : différents schémas de connexion impliquant les interneurons d'après Fino et

Figure 5 : structure des canaux calciques de type L d'après Weiss et De Waard

Figure 6 : la bouffée de potentiels d'actions correspond à la période du LTS mis en évidence par blocage des VGSCs par la tetrodoxin d'après Cain et Snutch

Figure 7 : Organisation anatomo-fonctionnelle des réseaux cortico-thalamique selon Cain et Snutch

Figure 8 : mécanismes d'action des principaux anti-épileptiques d'après Navarro

Figure 9 : pronostic en fonction du syndrome épileptique d'après Semah et Baulac

Figure 10 : risque de malformations (en%) en fonction de l'anti-épileptique et de la dose selon Morrow

Figure 11 : effets des principaux anti-épileptiques sur le devenir cognitif des enfants nés de mères imprégnées pendant leur grossesse d'après Meador

Figure 12 : répartition des patients selon le nombre de pathologies associées en fonction de leur statut épileptique d'après une étude des centers for disease control and prevention

Figure 13 : temps d'échec au traitement de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises partielles débutantes d'après Marson

Figure 14 : temps d'échec au traitement de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises partielles débutantes d'après Marson

Figure 15 : temps d'échec au traitement de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises généralisées débutantes d'après Marson

Figure 16 : temps pour obtenir un an de rémission de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises généralisées débutantes d'après Marson

Figure 17 : comparaison indirecte des anti-épileptiques sur la base de leurs études de phase III dans les épilepsies partielles réfractaires selon Costa

Figure 18 : formule développée de la CBZ

Figure 19 : formule développée du VPA

Figure 20 : formule développée de la LTG

Figure 21 : formule développée du LEV

Figure 22 : formule développée du ZNS

Figure 23 : formule développée des sulfamidés

Figure 24 : formule développée du TPM

Figure 25 : formule développée de l'OXC

Figure 26 : formule type des carboxamides

Figure 27 : formule développée de l'ESL

Figure 28 : formule développée du GABA

Figure 29 : formule développée de la GBP

Figure 30 : formule développée de la GBP

Figure 31 : formule développée du LCS

Figure 32 : formule développée de la RTG

Figure 33 : formule développée du PER

Introduction

Promulguée le 21 juillet 2009, la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients (1), à la santé et aux territoires, souvent nommée de façon abrégée comme loi HPST, prévoit de nouvelles dispositions qui visent à changer de façon majeure et durable l'organisation des soins en France.

Au centre de cette loi, la notion de territoire de santé définit un espace public où le patient doit rencontrer une offre de soin à même de garantir sa santé. Au sein de cet espace, la loi prévoit une organisation nouvelle qui retient sur l'ensemble des acteurs du soin. L'objectif est en effet de faire travailler les différents professionnels de façon intégrée.

Dans ce cadre, le pharmacien voit sa mission de santé publique élargie, en particulier dans les domaines de la prévention, de l'éducation sanitaire, des soins de premier recours.

Cette loi nous invite donc à nous interroger sur notre rôle dans la prise en charge globale des patients et sur les actions que nous devons mener localement pour y parvenir.

Ce travail a pour objectif de réfléchir à ces questions en prenant le cas de la prise en charge de l'épilepsie du point de vue du pharmacien d'officine.

Pourquoi l'épilepsie ? Parce que cette pathologie concentre beaucoup de problématiques de prise en charge. Son diagnostic requiert une dimension technique et spécialisée. Son suivi nécessite une grande rigueur avec l'emploi de molécules de mise en place difficile et possédant un index thérapeutique étroit. L'évolution de la maladie épileptique conduit parfois le patient vers des centres tertiaires ou malheureusement vers une hospitalisation d'urgence. Le patient épileptique doit également interagir avec des acteurs locaux comme la préfecture de police et les organismes de formation professionnelle. La prise en charge de l'épilepsie demande un grand effort d'éducation, du patient, de son entourage et du grand public car il est capital de lutter contre la stigmatisation dont sont victimes les personnes épileptiques. Enfin, les données épidémiologiques montrent un pic d'incidence de l'épilepsie aux âges extrêmes de la vie et cela pose donc les problèmes de la prise en charge des populations les plus fragiles.

Pourquoi l'épilepsie du point de vue du pharmacien d'officine ? Parce que le médicament est fondamental dans la prise en charge de l'épilepsie, le pharmacien se doit d'avoir une réflexion sur la qualité de la délivrance des anti-épileptiques. En étudiant la pathologie et les leviers de sa prise en charge, il devient rapidement évident que le pharmacien ne peut se contenter d'une posture uniquement technique tournée sur le médicament. Il devrait comme l'y invite la loi HPST se tourner vers le patient et les autres acteurs de la chaîne de soin pour promouvoir une prise en charge intégrée de la pathologie.

L'ambition de ce travail est donc de réfléchir au rôle que doit prendre le pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient épileptique et de proposer des actions concrètes qui pourront faire l'objet de discussions. Ce travail n'a donc pas vocation à entrer dans des considérations épileptologiques fines mais s'attachera surtout à souligner les informations utiles dans le cadre de la prise en charge officinale. Ainsi les aspects fondamentaux ayant trait aux mécanismes intimes de la maladie ne seront qu'évoqués et l'essentiel de la partie descriptive aura pour but de bien comprendre l'environnement de la maladie, le vécu du patient et les traitements employés.

Partie I :

La maladie épileptique

1) Définitions

Selon la définition donnée par la Ligue International Contre l'Epilepsie (ILAE) en 2005 (2), l'épilepsie est une maladie neurologique qui se caractérise par une prédisposition du cerveau à générer des crises d'épilepsie et par les séquelles neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales qu'elle induit. Au moins une crise d'épilepsie est nécessaire à l'établissement de son diagnostic.

La crise d'épilepsie est quant à elle définie comme une décharge neuronale excessive ou hypersynchrone qui se produit dans un espace temporel défini.

Cette définition a pour objectif de permettre la communication entre les différents professionnels impliqués dans la prise en charge de la maladie. Même si cette définition est énoncée de la façon la plus simple possible, elle participe de la nomenclature médicale et son essence demeure donc plus technique que pédagogique.

Il convient donc d'en reprendre les termes et de les expliquer.

1.1) Maladie épileptique et crises d'épilepsies

Cette définition doit tout d'abord nous alerter sur la différence fondamentale qu'il y a entre une crise d'épilepsie et l'épilepsie. Ainsi pour mieux différencier ces deux aspects, on préférera parler de maladie épileptique plutôt que d'épilepsie.

La maladie épileptique fait référence à l'état pathogène du cerveau et implique un continuum dans le temps. Cet état pathogène peut d'ailleurs être objectivé dans certains types syndromes épileptiques, mais pas dans tous, par un électro-encéphalogramme (EEG) anormal entre les crises.

Les crises sont quant à elles considérées comme le symptôme de la maladie, elles ont un début et une fin définis. Pour les besoins de la nomenclature, on simplifie ici une réalité clinique qui veut que le début de la crise soit clairement identifiable alors que la résolution de la crise est en pratique beaucoup plus dure à déterminer.

Cette définition fait également état qu'une crise épileptique au moins est nécessaire au diagnostic de maladie épileptique. De premier abord étonante, cette précision s'explique par le fait que la clinique est essentielle pour poser le diagnostic. Autrement dit, des anomalies EEG doivent se traduire en clinique par au moins une crise d'épilepsie pour valider le diagnostic. On parle ainsi de diagnostic électro-clinique.

Cette précision permet également de rompre avec un diagnostic uniquement basé sur la répétition des crises d'épilepsie. En établissant qu'une crise au moins est essentielle au diagnostic de l'épilepsie, on sort de facto de l'usage qui veut qu'un diagnostic d'épilepsie ne soit posé qu'à partir de la deuxième crise. Notons cependant que cet usage garde tout son intérêt en pratique. En effet, toutes les épilepsies ne s'accompagnent pas d'anomalies EEG en dehors des périodes critiques. De même, tout le matériel utile n'est pas forcément disponible pour corréler la clinique d'une crise à une anomalie EEG.

1.2) Le vécu du patient épileptique

La définition de l'épilepsie prend également en compte les séquelles occasionnées par la maladie, en prenant bien soin d'inclure les séquelles psychologiques et sociales.

En effet, le caractère ictale de la maladie impacte fortement la vie du patient. Une crise peut par définition surgir n'importe où, n'importe quand. Il convient d'ailleurs de revenir à l'éthymologie du terme épilepsie qui vient du latin *epilepsia* (attaque) qui dérive lui même du verbe grec *epilambanein* (saisir, attaquer par surprise). Cette caractéristique de la pathologie qui place le patient dans l'angoisse de la crise est traduite en terme psychiatrique comme l'anxiété anticipatoire du patient épileptique.

Une autre composante de l'état épileptique concerne les restrictions. Alors que de nombreux patients épileptiques sont en pleine possession de leurs moyens en période interictale, ils doivent tout de même consentir à un certain nombre d'aménagement de leur existence ; conduite automobile parfois impossible, pratique de certains sports et de certains métiers interdite, grossesse faisant l'objet d'une surveillance étroite et prise médicamenteuse au long cours.

Enfin, les patients épileptiques doivent faire face à la stigmatisation de leur maladie par la société. En Afrique, la perception des patients épileptiques par leurs communauté et leurs familles limitent leurs opportunités sociales et économiques (3). Dans les populations pauvres, les études épidémiologiques basées sur des données déclaratives aboutissent à une sous-estimation de la prévalence de l'épilepsie car les patients ne déclarent pas spontanément leur maladie (4). Cependant, la stigmatisation dont sont victimes les personnes épileptiques ne se limite pas aux pays en voie de développement. Au Royaume Uni, la loi interdisant aux patients épileptiques de se marier n'a été abrogée qu'en 1970 alors qu'à la même période il était encore légal aux Etats-Unis d'exclure les personnes épileptiques des restaurants, théâtres et administrations (5).

En France, une étude conduite en 2003 montre que la représentation sociale et culturelle de la maladie épileptique chez les personnes de plus de 65 ans est encore emprunte de croyances surnaturelles (sorcellerie, malédiction, punition) (6). Cette étude montre également une représentation de l'épilepsie beaucoup plus favorable chez les personnes plus jeunes, suggérant ainsi les effets bénéfiques de la lutte contre la stigmatisation.

2) Épidémiologie

2.1) L'épilepsie dans le monde

La maladie épileptique est l'une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes, la deuxième derrière les céphalées (7).

2.1.1) *Prévalence de la maladie épileptique dans le monde*

Aujourd'hui, il y aurait dans le monde environ 50 millions de personnes souffrant d'épilepsie évolutive - c'est-à-dire présentant des crises chroniques ou devant être traitées - dont 80% d'entre elles habiteraient dans les pays émergents (5). Cela correspond à une prévalence qui oscillerait entre 4 à 10 personnes atteintes d'épilepsie évolutive pour 1000 habitants.

Dans près de 70 % des cas, l'épilepsie répond bien au traitement, mais, pour des raisons économiques et sociales, trois épileptiques sur quatre dans les pays en développement ne sont pas traités.

La prévalence de l'épilepsie sur la durée de la vie c'est-à-dire le nombre de personnes qui à l'heure actuelle dans le monde souffrent d'épilepsie, en ont souffert par le passé ou en souffriront à l'avenir - pourrait s'élever à près de 100 millions de personnes.

2.1.2) *Incidence de la maladie épileptique dans le monde*

L'incidence ajustée en fonction de l'âge varie en fonction des études entre 16 et 51 nouveaux diagnostics pour 100 000 habitants et par an (8).

La variabilité des chiffres rend compte de différentes inégalités régionales telles que l'accès aux soins, les facteurs environnementaux et le statut socioéconomique des différentes populations étudiées. L'incidence de l'épilepsie dans les pays en développement est plus élevée du fait de la fréquence supérieure d'infections cérébrales - méningites, paludisme, complications obstétricales pré- et post-natales, malnutrition – et du moindre recours aux médicaments antipyrétiques chez l'enfant (5).

Enfin, il pourra être noté une grande variabilité dans l'approche méthodologique des études épidémiologiques (9). Un plus grand nombre d'études de qualité mesurant l'incidence de l'épilepsie serait nécessaire pour évaluer plus finement les variations régionales et suivre l'évolution de l'épilepsie à travers le monde.

S'il est bien connu que l'Afrique est un continent où la prise en charge de l'épilepsie doit faire l'objet d'avancées considérables, le cas de l'Asie est moins souvent cité alors que ce continent recense près de la moitié des patients mondiaux et un plus grand nombre de patients non traités (10).

2.1.3) Incidence en fonction de l'âge

Une caractéristique importante de l'épilepsie est la distribution bimodale de son incidence en fonction de l'âge. Celle-ci montre une courbe en U caractéristique avec un pic qui décroît de l'enfance à l'adolescence, et un autre pic qui croît chez la personne âgée (11).

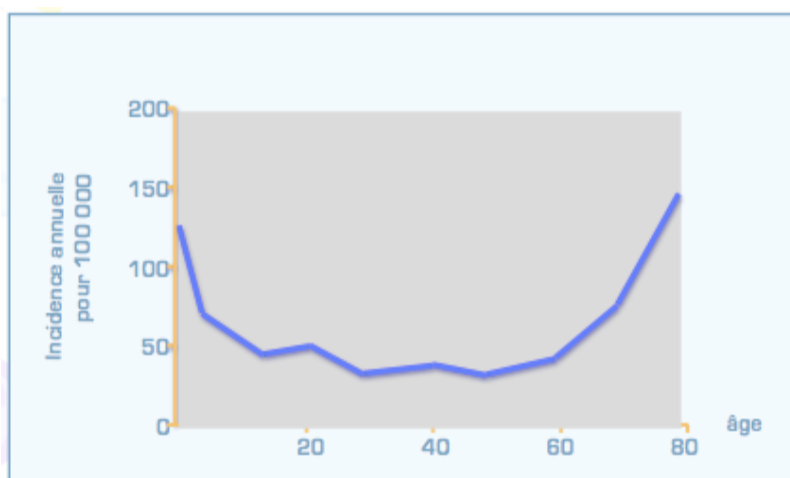


Figure 1 : incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge d'après Hauser & Al (9)

Cette caractéristique semble se retrouver dans toutes les zones du globe, même si peu d'études méthodologiquement acceptable ont été réalisées dans les pays en voie de développement (9).

2.2) L'épilepsie en France

2.2.1) Les chiffres clés

En France, il y aurait entre 500 000 et 600 000 personnes qui souffriraient d'épilepsie, dont 250 000 jeunes de moins de 20 ans (12)(13), correspondant à une prévalence variant entre 5 et 8 cas pour 1000 habitants (13)(14).

L'incidence annuelle se situe autour de 50 nouveaux cas pour 100 000 habitants (13) avec une répartition bimodale conforme aux données internationales. Chaque année, entre 30 000 et 40 000 personnes expérimentent une première crise d'épilepsie (12)(13), soit environ une centaine de nouveaux cas par jour. Ces données sont cohérentes avec celles obtenues très récemment dans une étude épidémiologique menée dans le nord de l'Italie (15).

Les épilepsies avec crises partielles représenteraient environ 60% des cas, contre 40% pour les épilepsies avec crises généralisées. L'étiologie des épilepsies serait déterminée dans 80% des cas.

2.2.2) L'épilepsie pharmacorésistante

Il est estimé qu'entre 20% et 30% des épilepsies seraient pharmacorésistantes, c'est-à-dire résistantes à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments (16) (17).

Une étude menée en 2009 sur la base des données de l'Assurance maladie confirme ces chiffres. Cette étude estime entre 93 000 et 142 000 le nombre de patients épileptiques adulte traités en polythérapie, soit une prévalence comprise entre 1,83 et 2,79 cas pour 1000 habitants (18). Dans cette même cohorte de patients, il est montré que le coût moyen de prise en charge par l'Assurance maladie de ces patients, épilepsie et comorbidités, était légèrement inférieur à 7000 € (19). La prise en charge médicamenteuse, épilepsie et comorbidités, représente 27% du coût total. Les comorbidités les plus fréquentes sont les affections psychiatriques et les accidents cardiovasculaires. Seulement un tiers des patients de cette cohorte bénéficie d'une prise en charge à 100% dans le cadre de leur épilepsie.

2.2.3) Quelques éléments de pharmaco-économie

L'étude ESPERA (20) conduite en France en 2010 vient préciser ces données. Elle s'intéresse aux patients présentant une épilepsie avec crises partielles, définis comme résistants selon les critères définis par l'ILAE en 2009 (21), c'est-à-dire en échec après deux essais thérapeutiques correctement conduits.

Cette étude conclut que le coût de traitement directement lié à l'épilepsie est légèrement inférieur à 4500 € pour les patients résistants, alors qu'il est inférieur à 2000 € pour les patients répondeurs.

L'analyse montre un coût moyen supérieur d'environ :

- 1200 € correspondant à une hospitalisation plus fréquente des patients résistants (1270 € vs 97 €)
- 1000 € pour les traitements médicamenteux (2603 € vs 1544 €)
- 150 € pour les examens biologiques (194 € vs 53 €)

3) Physiopathologie

La physiopathologie de l'épilepsie est complexe et encore mal connue. Il est cependant possible d'énoncer quelques concepts simples qui permettent de mieux comprendre les déterminants de la maladie, les cibles thérapeutiques et les interactions médicamenteuses potentielles.

3.1) Du foyer épileptogène aux réseaux neuronaux ; théories de l'épileptogénèse (22)

Comme la définition de l'épilepsie le précise, l'épilepsie implique une prédisposition du cerveau à générer des crises. Cette prédisposition est classiquement reliée à la présence d'un foyer épileptogène. Les neurones du foyer épileptogène seraient le siège d'une activité anormale et localisés par une lésion visible.

Cette notion a évolué au profit de la notion de Zone Épileptogène (ZE) énoncée par Bancaud qui serait une zone morphologiquement délimitée par une activité électrique anormale du cerveau. Les limites de la ZE seraient variables et la ZE pourrait donc s'étendre ou se rétracter.

Enfin Chauvel a avancé le concept de Réseau Épileptique (RE). Le RE implique la connexion fonctionnelle de structures plus ou moins éloignées de leur foyer initial. Ces connexions fonctionnelles verraient leur dynamique influencée par les crises.

Si ces approches théoriques sont ici survolées, c'est qu'elles ne trouveront pas d'application pratique dans l'exercice officinal. Tout au plus faut-il retenir que la chirurgie de l'épilepsie est complexe et requiert un bilan préchirurgical particulièrement poussé (23).

3.2) Ictogénèse et applications pharmacologiques

La présence d'un cerveau pathogène ne suffit pas à poser le diagnostic d'épilepsie. L'existence d'au moins une crise d'épilepsie est également nécessaire. Intéressons-nous maintenant au mécanisme physiopathologique de l'apparition de la crise qui est appelé ictogénèse.

L'ictogénèse regroupe deux grands phénomènes (22) :

- L'hyperexcitabilité neuronale qui est la tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action.
- L'hypersynchronie définie comme la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels d'action.

La mise en place de ces mécanismes est encore imparfaitement connue mais quelques grands mécanismes sous-jacents sont documentés et permettent d'éclairer la prise en charge pharmacologique des épilepsies.

3.2.1) Modification de la perméabilité membranaire

Le potentiel de membrane est à la base de la transmission des signaux électriques dans les neurones. Ce phénomène s'explique par une répartition des charges électriques inégales des 2 côtés de la membrane hydrolipidique du neurone. Celle-ci étant imperméable aux ions, leur circulation de part et d'autres de la membrane est assurée par des protéines appelées canaux ioniques. Le flux entrant des ions sodium provoque la dépolarisation de la membrane. Le flux sortant des ions potassium entraîne la repolarisation de la membrane. La combinaison synchrone de ces deux flux dessine le potentiel d'action (PA).

Ces canaux ioniques sont voltage-dépendant, c'est-à-dire que leur ouverture est déclenchée quand le potentiel de membrane dépasse le seuil de dépolarisation.

(a) Les canaux sodiques voltage-dépendants

La genèse du PA implique une série de séquences au cours desquels les canaux sodiques voltages-dépendants (VGSCs) passent consécutivement par plusieurs états : la phase de repos, la phase d'activation, la phase d'inactivation rapide et la phase d'inactivation lente (24).

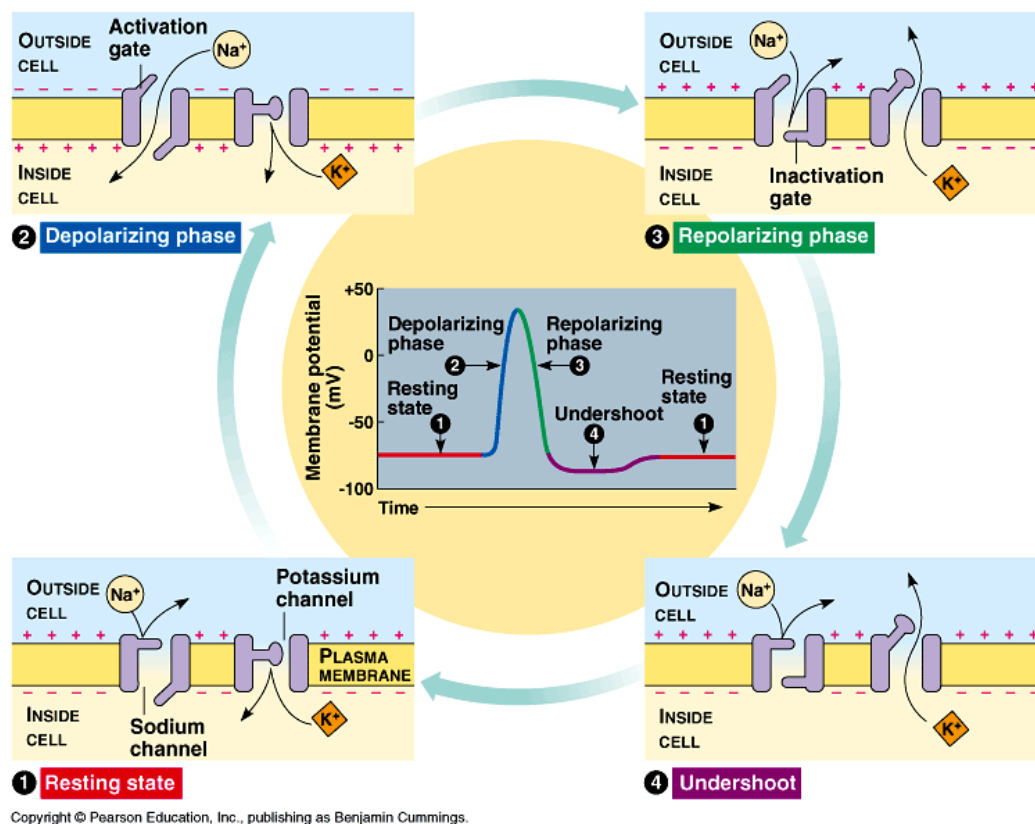


Figure 2 : genèse du potentiel d'action et canaux ioniques d'après StudyBlue (24)

Les VGSCs permettent la dépolarisation membranaire, et sont ainsi les acteurs clés de la propagation et de la transmission de l'influx électrique le long du neurone, au niveau des muscles, des cellules endocrines et sont également impliqués dans le fonctionnement cellulaire (25).

Ainsi des mutations de ces canaux ont été clairement identifiées dans certaines formes d'épilepsies génétiques telles que les convulsions néonatales et infantiles familiales bénignes (BFNS) (26), l'épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus (GEFS+) (27), le syndrome de Dravet (28). On parle d'ailleurs de canalopathies.

Les inhibiteurs des VGSCs forment une classe pharmacologique vaste qui recoupe quatre champs d'indications majeures que sont :

- L'épilepsie et les affections psychiatriques.
- Les anti-arythmiques de classe I.
- Les anesthésiques locaux.
- Le traitement de la douleur, en particulier la douleur neuropathique.

En conséquence, les modulateurs des VGSCs présentent l'intérêt d'une grande efficacité dans plusieurs domaines et l'inconvénient de présenter un manque de sélectivité à l'origine de nombreux effets indésirables. Les efforts de la communauté scientifiques s'orientent donc vers le développement de ligands de plus en plus sélectifs. Cette sélectivité est envisagée du point de vue de la cible thérapeutique avec la recherche d'une affinité maximale pour un isoforme donné des VGSCs, mais explore également des approches phase-dépendantes de l'inhibition de ces canaux (25) (29).

Actuellement, de nombreux antiépileptiques sont des modulateurs des VGSCs en jouant sur leur inactivation rapide - phénitoïne (PHT), lamotrigine (LTG), valproate de sodium (VPA), carbamazépine (CBZ), oxcarbazépine (OXC), topiramate (TPM), zonisamide (ZNS) - ou leur inactivation lente – lacosamide (LCS) (30).

(b) Les canaux potassiques voltage-dépendants

Les canaux potassique voltage-dépendant (VGKCs) jouent un rôle fondamental dans l'excitabilité neuronale car ils limitent celle-ci en s'opposant à la dépolarisation de la membrane (confère figure 2).

Une mutation de ce canal entraînant une perte de fonctionnalité été mis en avant dans certaines épilepsies comme les convulsion néonatales familiales bénignes (BFNS) et certaines encéphalopathies épileptiques (31). En recherche clinique, des immunothérapies sont testées dans des formes d'encéphalopathies épileptiques pour lesquelles des anticorps anti-VGKCs ont été mis en évidence (32).

Les VGKCs sont également impliqués dans d'autres phénomènes physiopathologiques impliquant la plasticité et l'apoptose neuronale. Ils sont ainsi au carrefour de domaines de recherche thérapeutiques incluant la prise en charge des accidents ischémiques et des maladies neurodégénératives (33).

En pratique courante, les modulateurs des VGKCs sont utilisés comme :

- Antiarythmique de classe III agissant par inhibition des VGKCs.
- Antiépileptique en agissant par stimulation des VGKCs.

Le seul antiépileptique avec cette action et disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est la retigabine (RTG) (TROBALT®). Des données de pharmacovigilance rapportant des cas de modifications pigmentaires des tissus oculaires et de la peau le confinent cependant à une indication restreinte (34).

3.2.2) Modification de la transmission synaptique

La transmission synaptique s'opère par le biais de neurotransmetteurs. Relargués au niveau pré-synaptique, ils vont déclencher une modification du potentiel de membrane post-synaptique (PPS). Afin de moduler le message transmis aux voies efférentes, il existe dans le cerveau un système excitateur et un système inhibiteur de la transmission synaptique.

Il est admis que le déclenchement des crises d'épilepsie serait sous-tendu par un déséquilibre de ces 2 systèmes de régulation au profit de la transmission excitatrice, ce qui entrainerait une hypersynchronisation des populations neuronales sous l'influence de la ZE.

(a) Système excitateur ; la transmission glutamatergique (35)

Le glutamate - tout comme l'acide amino-hydroxy-méthyl isoxazole propionique (AMPA) et le kaïnate - stimule le récepteur AMPA/kaïnate. Situé principalement au niveau post-synaptique, ce récepteur est couplé à un canal ionique perméable aux cations monovalents. Son ouverture engendre un flux entrant de sodium qui constitue un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE).

Au niveau du bouton post-synaptique, la somme des PPSE issue de la stimulation de la population des récepteurs AMPA/kaïnate peut conduire le potentiel de membrane à dépasser le seuil de dépolarisation, et ainsi entrainer un PA sur les voies efférentes.

Le glutamate - tout comme le N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) – stimule également le récepteur au NMDA. Ce récepteur est également couplé à un canal ionique qui est perméable aux cations monovalents et divalents. Le récepteur NMDA est souvent présent en même temps que le récepteur AMPA/kaïnate au niveau des terminaisons post synaptiques. Il diffère du récepteur AMPA par une cinétique plus lente et une conductance calcique supérieure. Son rôle physiologique est donc différent et il serait impliqué dans la plasticité synaptique et neuronale, support des activités d'apprentissage et de mémorisation.

À côté de ces deux grands types de récepteurs dits ionotropes, le glutamate peut également se fixer aux récepteurs métabotropes mGLUs. Ces récepteurs sont largement exprimés dans l'ensemble du système nerveux central (SNC) et leurs sous-types se répartissent dans les différents compartiments clés de la synapse ; la membrane présynaptique, la membrane postsynaptique et la surface des astrocytes. L'activation de ces récepteurs se traduirait par des effets complexes au niveau des cellules concernées et le terme générique de neuromodulation est couramment utilisé pour décrire leurs effets physiologiques (36).

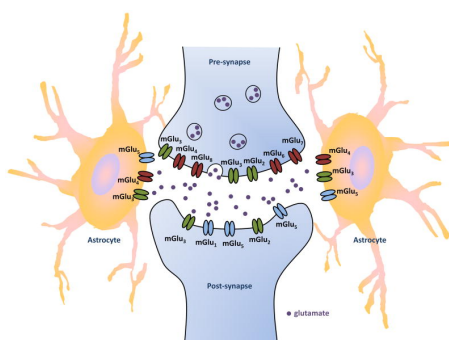


Figure 3 : différents sous-types de récepteurs mGLU dans la synapse d'après David (37)

À ce jour, quelques molécules anti-épileptiques revendiquent une action sur la transmission glutamatergique pour expliquer leur efficacité :

- La LTG diminuerait la libération de glutamate dans l'espace synaptique (38).
- Le pérampnel (PER) est un antagoniste sélectif des récepteurs AMPA (39).
- Le felbamate (FBM) et le valproate (VPA) bloquent les canaux NMDA.

Dans le domaine de la neurologie, l'inhibition des récepteurs NMDA est également mise à profit pour traiter les maladies neurodégénératives. Le riluzole (RILUTEK®) est utilisé pour lutter contre la sclérose unilatérale amiotrophique (maladie de Charcot) et la mémantine (EBIXA®) est utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

La kétamine (KETAMINE PANPHARMA®) est un anesthésique qui inhibe les récepteurs NMDA et est listé comme stupéfiant. Connue pour son utilisation détournée pour ces effets hallucinatoires et délirants, la kétamine peut induire des syndromes pseudo schizophréniques (40).

Ce rapide tour d'horizon de l'inhibition glutamatergique montre les effets secondaires potentiels de cette voie. L'expérimentation animale tend d'ailleurs à montrer que les effets neurocomportementaux observés chez les enfants nés de mères traitées par le VPA pourraient s'expliquer par une surexpression réflexe des récepteurs NMDA (41).

(b) Système inhibiteur ; la transmission GABAergique (42)

L'acide gamma aminobutyrique (GABA) peut se lier au récepteur-canal GABA-A. Cette entité située au niveau postsynaptique s'organise autour d'un canal central perméable au chlore. Ce canal présente un site de fixation au GABA qui est son médiateur essentiel. Le cas échéant, son ouverture engendre un flux entrant de chlore qui engendre une hyperpolarisation appelée potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI).

Au niveau physiologique, les voies GABAergiques sont supportées par des interneurons qui vont établir des liens fonctionnels avec les voies principales. Au niveau du bouton postsynaptique, il y a intégration de l'ensemble des PPSE issues des voies afférentes et des PPSI issues de l'activité des interneurons GABAergiques.

L'activité du récepteur GABA-A peut être modulée allostériquement par d'autres récepteurs qui favorisent l'effet du GABA. Ces récepteurs sont situés sur le canal chlore, à proximité du récepteur au GABA. Ces récepteurs modulent l'inhibition postsynaptique en augmentant la fréquence ou le temps d'ouverture du canal chlore sous l'influence du GABA. En revanche ces récepteurs n'ont pas d'effet quand ils sont stimulés en l'absence de GABA. Parmi ces récepteurs, on dénombre :

- Les récepteurs aux barbituriques qui augmentent le temps d'ouverture du canal chlore (43).
- Les récepteurs aux benzodiazépines (BZD) qui augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore (43).
- Les récepteurs aux stéroïdes - en particulier le métabolite de la progestérone.
- Les récepteurs à l'alcool.

Le récepteur-canal GABA-A présente également des sites qui diminuent la fréquence d'ouverture du canal chlore sous l'effet des agonistes inverses que sont la picrotoxine, le flumazenil, l'anisatine et la thuyone.

Le GABA peut également se lier au récepteur GABA-B. Celui-ci se localise au niveau présynaptique où il procède au rétro-feedback en modérant la libération du GABA et au niveau postsynaptique où il jouerait un rôle inhibiteur en favorisant l'ouverture des VGKCs. Le récepteur GABA-B est un récepteur métabotrope qui entraînerait un effet d'inhibition prolongé par rapport au récepteur GABA-A.

Un grand nombre d'antiépileptiques renforce la transmission GABAergique. On peut distinguer les antiépileptiques qui sont des gabamimétiques indirects des antiépileptiques qui sont les modulateurs allostériques du récepteur GABA-A.

Les mécanismes d'actions principaux des gabamimétiques indirects (44) sont l'augmentation de la synthèse du GABA par activation de la GABA décarboxylase - VPA - et l'inhibition de la recapture du GABA - tiagabine (TGB), stiripentol (STP). Il est à noter que les effets de la GBP sur cette voie sont discutés (45). Le vigabatrin (VGB) agirait quant à lui en inhibant la GABA transaminase responsable du catabolisme du GABA.

Parmi les modulateurs allostériques du récepteur GABA-A on trouve les BZD - diazépam (DZP), lorazépam (LZP), nitrazépam (NZP), clonazépam (CZP), clorazépate dipotassique (CLP), midazolam (MDZ) - ainsi que le phénobarbital (PB).

En plus de ses effets anticonvulsivants, la classe des BZD présente des propriétés myorelaxantes, sédatives et hypnotiques. La prédominance de ces effets semble dépendre des caractéristiques cinétiques des BZD qu'il appartiendra donc de choisir en fonction du terrain du patient.

Il faut garder en mémoire ces effets afin de rapprocher leur éventuelle apparition inappropriée de la prescription d'un traitement antiépileptique renforçant la voie gabaergique.

Si la voie gabaergique inhibitrice est naturellement un axe prioritaire de recherche dans la pharmacologie de l'épilepsie, un certain nombre de considérations vient cependant relativiser son intérêt.

Tout d'abord, certains auteurs rappellent que d'éventuelles perturbations dans l'homéostasie du chlore, présentes dans certains syndromes épileptiques, peuvent annuler l'efficacité des gabamimétiques et des modulateurs allostériques du récepteur GABA-A. En effet, en cas d'inversion du gradient chlore, l'ouverture du canal chlore va se traduire par un flux sortant d'ion chlorure et une dépolarisation de membrane qui va favoriser la genèse de crises (46).

D'autre part, il faut noter que le système gabaergique et le système glutamatergique sont étroitement interconnectés. Ainsi les effets recherchés sur l'un des systèmes seront compensés par l'autre système. On peut entre autre rappeler le rôle de la glutamate décarboxylase (GAD) qui produit du GABA à partir du substrat glutamate. En présence d'un gabamimétique indirect, l'activité de la GAD va diminuer sous l'influence de la concentration accrue de GABA dans la fente synaptique. Le bénéfice thérapeutique attendu sera ainsi limité.

Enfin, l'organisation anatomo-physiologique des interneurones gabaergiques selon plusieurs modalités permet de moduler les inhibitions qui en découlent. Ainsi le schéma de désinhibition peut entraîner une activation des zones cibles sous influence gabaergique.

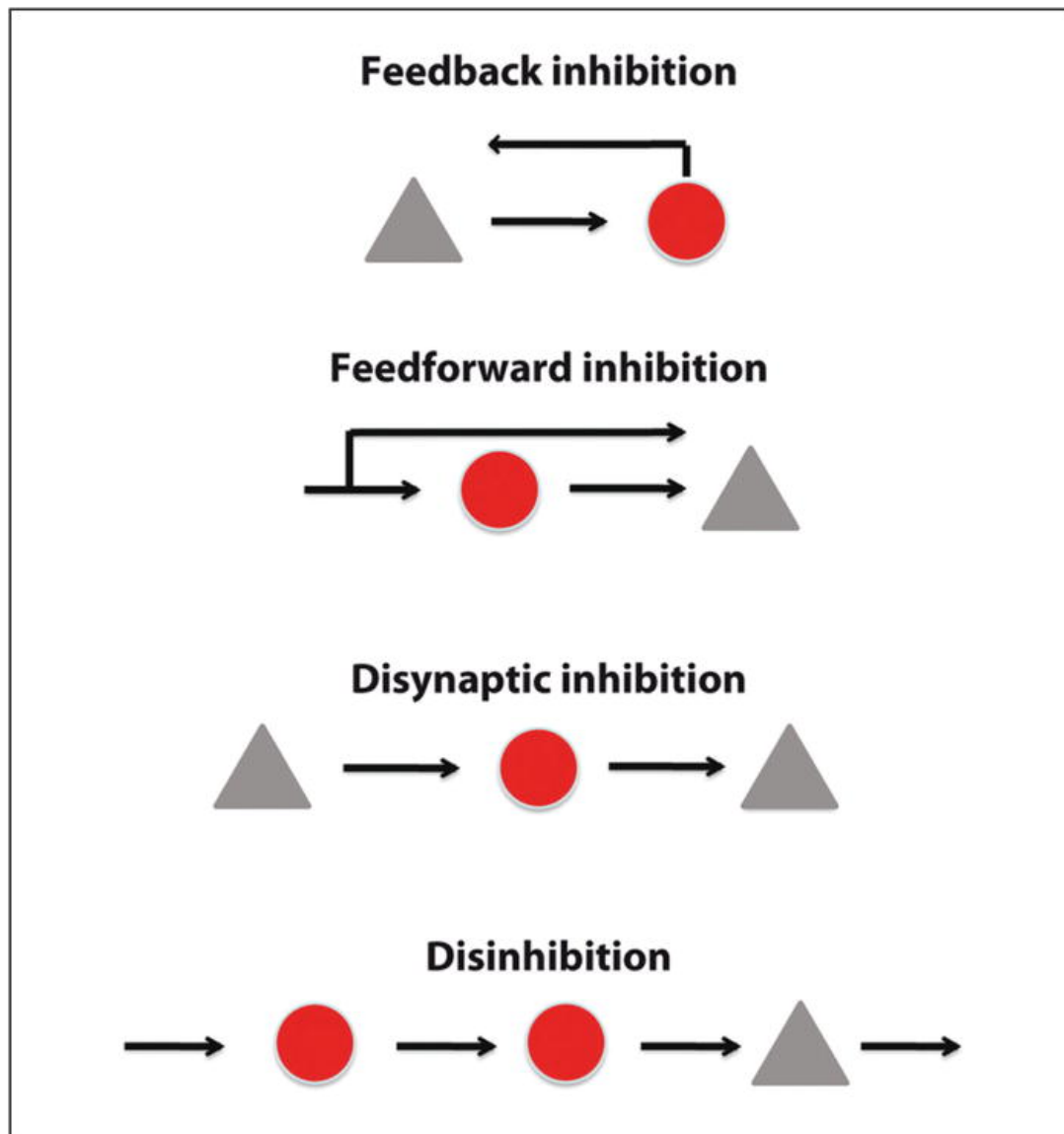


Figure 4 : différents schémas de connexion impliquant les interneurones d'après Fino et al (47)

Une variante de l'organisation anatomo-physiologique peut consister en la présence de canaux calciques de type T dans les boutons postsynaptiques des voies efférentes.

3.2.3) Modification de la perméabilité membranaire au niveau de la synapse

Il existe une troisième grande voie dans la pharmacologie de l'ictogénèse. Cette voie cible les canaux calciques dépendants du potentiel (VGCCs) localisés au niveau de la membrane synaptique. L'inhibition des flux calciques qui en découle va modifier la transmission synaptique.

(a) Au niveau présynaptique ; les canaux calciques de type L

Le canal calcique de type L (LTCC) s'appelle ainsi parce qu'il a une longue durée d'ouverture. Cette ouverture est favorisée par une dépolarisation membranaire (-20 mV à -10 mV) qui correspond à un seuil d'activation haut. On parle de canaux HVA (High voltage activation). Les canaux de type L sont des récepteurs ubiquitaires dont il existe différents sous-types au niveau du cœur, des muscles squelettiques, des muscles lisses vasculaires et du cerveau (48) (49).

Au niveau neuronal, on retrouve ce polymorphisme. De nombreux gènes codent en effet la sous-unité α_1 qui forme le pore ionique et représente ainsi la partie principale du canal (50). Les progrès de la génétique ont d'ailleurs permis de mieux comprendre le rôle précis des différents isoformes des LTCCs au niveau de la physiopathologie du cerveau (51).

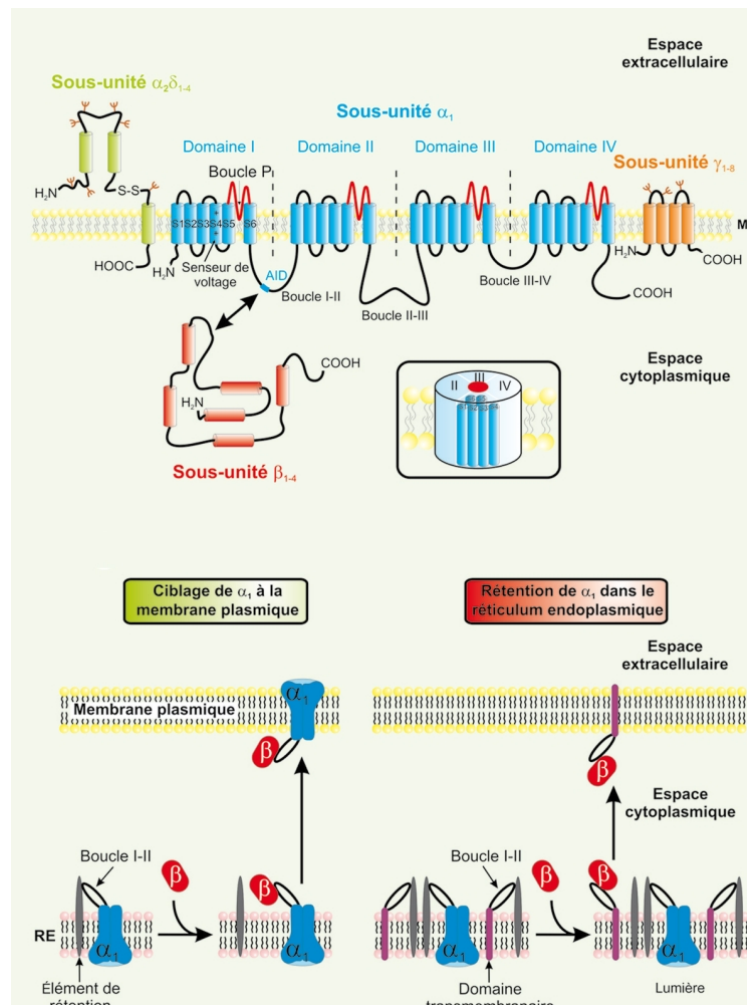


Figure 5 : structure des canaux calciques de type L d'après Weiss et De Waard (52)

En fonction de l'objectif thérapeutique, les inhibiteurs des LTCCs devront donc présenter une sélectivité importante pour l'isoforme concerné.

Les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont permis d'isoler la sous-unité $\alpha(2)\delta-1$ comme la cible du traitement de la douleur neuropathique (53) et la sous-unité $\alpha(2)\delta-2$ comme la cible du traitement de l'épilepsie (54). Ces récepteurs se situent au niveau présynaptique et le mécanisme sous-jacent serait une modification de l'excrétion des neuromédiateurs (55).

En thérapeutique, les inhibiteurs calciques sont curieusement des analogues structuraux du GABA. Le prégabaline (PGB) a montré une forte affinité et sélectivité pour les sous-unités $\alpha(2)\delta-1$ et $\alpha(2)\delta-2$ des LTCCs (56). En revanche, le PGB n'a entraîné aucune modification des courants gabaergiques chez l'animal. La GBP inhibe également les LTCCs présentant les sous-unités $\alpha(2)\delta-1$ et $\alpha(2)\delta-2$ (57). Les effets de la GBP sur la voie gabaergique sont plus controversés. Elle pourrait augmenter la concentration du GABA au niveau synaptique (58) selon un mécanisme différent des autres antiépileptiques utilisant cette voie (45).

Pour illustrer l'importance de la sélectivité des inhibiteurs calciques, il faut rappeler les inhibiteurs des LTCCs ont révolutionné la prise en charge de l'hypertension artérielle grâce aux effets vasodilatateurs des dihydropyridines (nifédipine, amlodipine, félodipine...). Les structures types phénylalkylamines (vérapamil) et benzothiazépine (diltiazem) ont quant à elles ajouté des effets sur la conduction intracardiaque mis à profit dans certains types d'arythmies (59). Ces effets sont bien entendus à éviter dans le cadre de la prise en charge du patient pour son épilepsie.

(b) Au niveau postsynaptique ; les canaux calciques de type T

Les canaux calciques de type T (TTCC) sont situés au niveau postsynaptique. Ces canaux s'ouvrent à un potentiel de membrane plus bas (de -70 à -50 mV) que les LTCC. Ainsi un PPSE d'origine glutamatergique est à même d'ouvrir les TTCC. On parle de canaux LVA (low voltage activation). De plus leur temps d'ouverture est très court d'où leur appellation type T (transcient). La conductance calcique consécutive à leur ouverture conduira donc à une dépolarisation membranaire de plus faible amplitude (60).

L'activation d'une population de TTCC peut donc conduire, par le biais d'activations réciproques, à un pic de dépolarisation membranaire à bas seuil appelé low threshold spike (LTS). Le LTS présente une période beaucoup plus longue comparée aux pics engendrés par les autres canaux. Cela provient de la capacité de la population de TTCC à présenter un fort taux de canaux ouverts.

Le LTS va ainsi permettre l'activation subséquente du couple VGSC/VGKC pendant une période allongée et aboutir à une bouffée de PA.

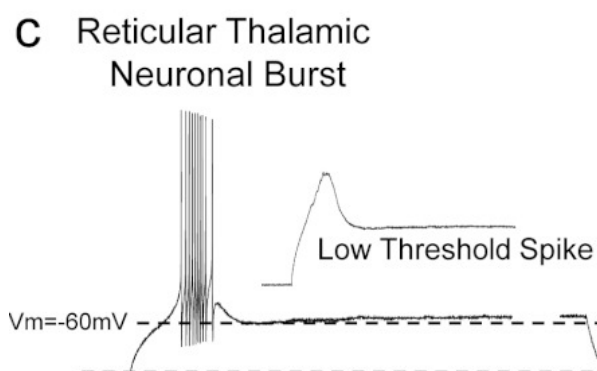


Figure 6 : la bouffée de potentiels d'actions correspond à la période du LTS mis en évidence par blocage des VGSCs par la tetrodoxin d'après Cain et Snutch (61)

Les TTCC existent sous trois états possibles : ouvert, fermé, inactivé. La dé-inactivation est donc l'étape préalable à l'expression de leur activité. La levée d'inactivation des TTCC peut-être commandée par l'hyperpolarisation membranaire. Les TTCC ont donc le potentiel de générer des bouffées de PA dans un contexte d'hyperpolarisation.

L'action des canaux calciques de type T a été mise en évidence dans les épilepsies de type absence. La dé-inactivation des canaux calciques T du noyau réticulé (RTN) sous l'influence d'une hyperpolarisation caractéristique de l'absence va entraîner une bouffée de potentiel vers le noyau ventrobasal (VB). L'inhibition gabaergique subséquente va entraîner une hyperpolarisation qui va à son tour dé-inactiver les canaux calciques de type T du noyau ventrobasal. Cela va se traduire par une bouffée de potentiel vers les noyaux corticaux (SCX) entraînant un effet de boucle. Ici c'est donc la transmission gabaergique qui entraîne paradoxalement une mise sous tension de l'axe cortico-thalamique en provoquant un effet de recrutement des canaux calciques T.

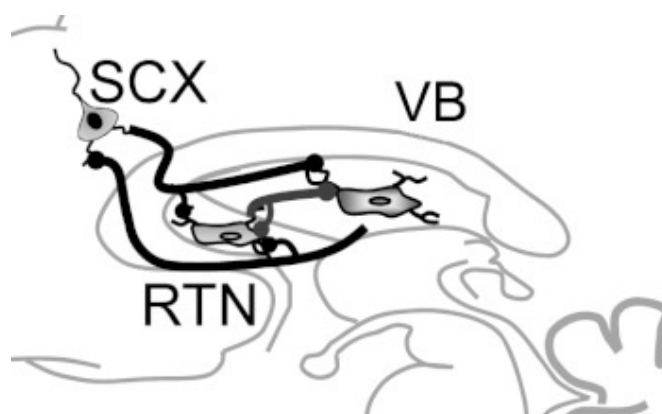


Figure 7 : organisation anatomo-fonctionnelle des réseaux cortico-thalamique selon Cain et Snutch (61)

En thérapeutique, les antiépileptiques bloquant les canaux calciques T sont l'éthosuximide (ESM) et le ZNS.

3.2.4) Modification de la transmission non synaptique

Enfin, il faut également noter que d'autres mécanismes peuvent induire une hypersynchronisation des populations neuronales. On peut citer la transmission éphaptique qui rend compte de la possibilité de dépolariser des neurones voisins sous l'influence d'un champ magnétique. D'autres types cellulaires comme les astrocytes et d'autres types de transmissions mettant en jeu des jonctions gap sont également cités pour leur potentiel ictogène. À ce jour, ces mécanismes ont un rôle qui apparaît secondaire en clinique.

3.3) Modes d'actions pharmacologiques des principaux traitements anti-épileptiques

Les anti-épileptiques exercent leur action en ciblant plusieurs types de récepteurs. La compréhension du mécanisme d'action de ces molécules est donc importante et permet d'orienter la recherche au gré des avancées de la connaissance.

En clinique, l'intérêt de fonder le choix thérapeutique en fonction du mécanisme d'action des molécules employées a été défendu dans le cadre des associations médicamenteuses. Le terme de « polythérapie rationnelle » est associé à ce concept.

En pratique, ce concept se heurte aux autres composantes de l'efficacité des antiépileptiques que sont les propriétés pharmacocinétiques, la clinique avec en particulier la prise en compte du terrain du patient, et la connaissance relative des mécanismes pharmacologiques précis des antiépileptiques.

Malgré ses limites, ce concept garde ses défenseurs qui considèrent qu'il faut limiter les redondances thérapeutiques en s'appuyant sur les connaissances pharmacologiques acquises. Dans ce cadre, il est donc important de garder en mémoire les mécanismes d'actions des principaux antiépileptiques qui sont synthétisés dans le schéma ci-dessous.

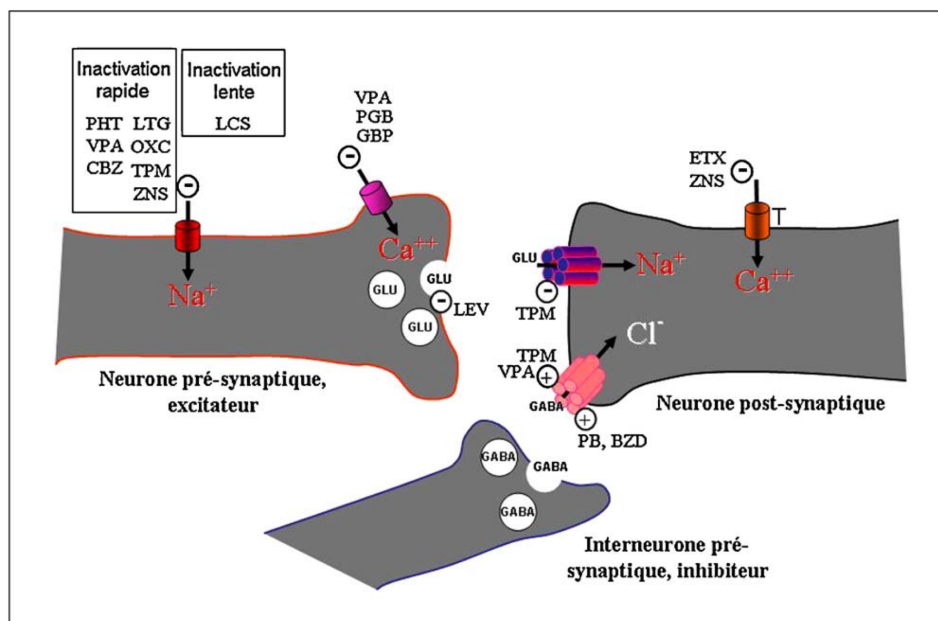


Figure 8 : mécanismes d'action des principaux anti-épileptiques d'après Navarro (30)

4) Sémiologie (62)

Afin de compléter la description de la maladie épileptique, nous allons maintenant nous attacher à en décrire les symptômes pathognomoniques que sont les crises. Il faut rappeler que la crise d'épilepsie est définie comme un phénomène électro-clinique. Cependant, ce chapitre a vocation à décrire sous un angle clinique seulement les principaux types de crises. La description des patterns EEG sera ainsi écartée car leur lecture ne rentre pas dans la compétence du pharmacien.

Avant de commencer la description des différentes crises, les caractéristiques sémiologiques générales des crises d'épilepsie seront énoncées.

4.1) Polymorphisme des crises

La perturbation neuronale à l'origine de l'épilepsie peut se situer à n'importe qu'elle endroit du cortex cérébrale, ainsi qu'au niveau de noyaux sous-corticaux voir de structures plus profondes.

Comme l'aspect clinique des crises dépend de l'origine topographique et de la propagation des décharges neuronales, il en résulte donc un extrême polymorphisme des crises. Autrement dit, la crise tonico-clonique souvent associée par le grand public à l'épilepsie n'est qu'un type de manifestation de l'épilepsie parmi de très nombreuses possibles.

La sémiologie des crises épileptique est tellement variée que la communauté médicale a été amenée à les classer (classification de 1981). Cette classification aujourd'hui discutée servira de base à la description clinique des crises abordée dans ce travail.

4.2) Dynamique des crises

Pour les crises généralisées, la décharge paroxystique intéresse d'emblée les deux hémisphères cérébraux. Tout le cortex cérébrale « s'enflamme » et il est ainsi impossible de faire une corrélation avec un système anatomo-fonctionnel localisé à l'un des deux hémisphères du cerveau. Quand des signes moteurs sont associés à ce type de crises, ils sont d'emblée bilatéraux et symétriques. Dans ce cas, il est donc facile même pour un non initié de reconnaître une crise généralisée. Notons dès à présent qu'il existe un type de crise généralisée appelé absence qui n'est pas forcément accompagné de signes moteurs.

Pour les crises partielles, la décharge paroxystique intéresse d'emblée une espace limité qui correspond à la ZE. Les premiers signes cliniques qui en résultent ont donc une forte valeur localisatrice. La propagation de la crise a quant à elle une dynamique qui traduit l'enchaînement et l'intégration de séquences cliniques simples en lien avec les structures corticales recrutées. La théorie du RE nous enseigne que les liens fonctionnels mis en tension lors de la crise sont non physiologiques, ce qui en complique encore le décodage anatomo-clinique.

La désorganisation fonctionnelle du RE est à l'origine de multiples formules sémiologiques d'un patient à l'autre. En revanche, pour un patient donné, la formule sémiologique des crises partielles suit un enchaînement relativement constant. Elle peut cependant accepter des variations et des évolutions qui témoignent de la plasticité du RE.

L'enseignement concret qu'on peut en tirer est que chaque patient présentant ce type de crise a une symptomatologie singulière. Il convient donc de la décrire le plus précisément possible, à l'aune de son organisation dans le temps. Pour cela, il doit être recommandé aux patients et aux aidants de filmer les crises s'ils en ont la possibilité.

La symptomatologie n'étant pas toujours motrice, il est également important que le patient note s'il en a la possibilité les impressions ressenties lors de la crise et leur chronologie.

Tout nouveau signe clinique et/ou modification notable de l'organisation de la crise doivent être investigués et relatés au neurologue car il témoigne d'une évolution de la pathologie.

La distinction entre les crises partielles et les crises généralisées se fait donc en fonction de la latéralisation, ou non, des premiers signes de la crise. Cette distinction semble robuste et n'est pas remise en cause dans les nouveaux concepts de classification publiés en 2011. La description clinique des différents types de crises que nous ferons ci-après suivra cette distinction.

4.3) Crises généralisées

4.3.1) Absences

Les absences sont des crises qui se caractérisent par une altération du contact. Cette altération est de brève durée. On distingue les absences typiques des absences atypiques.

Les absences typiques se rencontrent dans les épilepsies-absences de l'enfant. Il en existe plusieurs sous-types.

(a) Absences typiques

Dans les absences simples, l'altération du contact résume le tableau clinique. Le sujet s'immobilise, son regard est dans le vague. La manifestation est de courte durée, entre cinq et trente secondes. À la fin de la crise, le sujet reprend l'activité en cours comme si de rien n'était. Le sujet ne garde aucun souvenir de l'épisode. Ce type de crise est potentiellement dur à diagnostiquer tant la symptomatologie peut être discrète. Le personnel scolaire peut être amené à en faire le constat mais cela n'est pas toujours relié à la maladie épileptique.

La présence d'un signe moteur peut aider au diagnostic. On peut citer des éléments cloniques essentiellement caractérisés par des battements palpébraux rythmiques. Il existe également des éléments atoniques avec une perte de tonus entraînant une flexion de la tête voir du tronc. Les absences avec éléments toniques se caractérisent elles par une révulsion des globes oculaires ou une extension de la tête avec rétropulsion du tronc. Les absences avec éléments automatiques se manifestent souvent quand l'absence se prolonge et la gestuelle impliquée est simple, parfois à caractère de persévération motrice de l'activité en cours.

Parfois, l'absence peut être accompagnée de signes végétatifs souvent discrets comme une modification de la respiration. L'énurésie peut constituer un signe végétatif qui interpellera plus le sujet et son entourage.

La distinction entre ces sous-types d'absences typiques est théorique et on rencontrera en pratique un mélange de ces formes pour un épisode et un patient donné.

(b) Absences atypiques

Les absences atypiques se rencontrent surtout dans les encéphalopathies épileptogènes de l'enfant. Elles sont plus longues et il est plus difficile de déterminer avec précision leur début et leur fin. L'altération de la conscience est moins marquée mais les éléments moteurs plus présents. Cela conduit souvent à un affaissement du corps entraînant une chute généralement peu traumatisante.

4.3.2) Crises myocloniques

Les myoclonies sont des symptômes rencontrés dans d'autres pathologies que l'épilepsie. Elles se définissent par la contraction simultanée de muscles agonistes et antagonistes. La résultante est une secousse musculaire soudaine et fugace qui peut entraîner une maladresse voir une chute lorsque celle-ci est étendue aux membres inférieurs. Cette contraction peut intéresser un muscle ou un groupe de muscle. Il existe également des myoclonies négatives

qui se traduisent par un arrêt fugace du mouvement en cours pouvant induire un lâchage postural.

Dans le cadre des crises d'épilepsie généralisées, les myoclonies sont bilatérales et symétriques et ne s'accompagnent pas d'une rupture de contact.

4.3.3) Crises cloniques

Les crises cloniques sont un type particulier de crises myocloniques qui se déclenchent en salves rythmiques, de deux à trois occurrences par seconde, et prolongées. Les Anglo-Saxons les définissent des myoclonies rythmiques (rhythmic myoclonus).

Les crises cloniques généralisées sont bilatérales, symétriques ou asymétriques, qui se ralentissent progressivement et sont accompagnées d'une altération du contact suivi d'une obnubilation post-critique. Elles surviennent surtout chez le jeune enfant, parfois au cours d'un épisode de convulsion fébrile.

4.3.4) Crises toniques

Les crises toniques se caractérisent par une contraction musculaire qui dure d'au moins quelques secondes à quelques minutes.

Les crises toniques sont associées à une altération du contact, une apnée et d'autres troubles végétatifs. Elles peuvent survenir en salve. Elles présentent souvent une prédominance axiale mais peuvent s'étendre jusqu'aux membres. Les patients souffrent de chutes brutales et traumatisantes. C'est essentiellement dans les encéphalopathies épileptogènes de l'enfant que se rencontrent les crises toniques.

4.3.5) Crises atoniques

Elles sont définies par une diminution ou une perte du tonus musculaire, sans événement myoclonique ou clonique préalable, qui dure au moins une à deux secondes.

Les crises atoniques intéressent préférentiellement la tête, le tronc, les mâchoires et parfois les membres. Elles peuvent se limiter à un simple lâchage postural avec la tête qui tombe en avant mais se traduisent malheureusement le plus souvent par des chutes traumatisantes. Lorsqu'elles sont prolongées, on retrouve le sujet en état de résolution musculaire complète. On rencontre ces crises dans les encéphalopathies épileptogènes de l'enfant. Elles peuvent être cliniquement très difficiles à différencier d'une crise tonique ou myoclonique.

4.3.6) Crises tonico-cloniques

Autrefois appelée grand mal épileptique, cette crise correspond à la manifestation la plus connue de l'épilepsie. Son caractère épileptique univoque, son aspect impressionnant et sa fréquence expliquent cela.

Elles commencent sans prodromes et s'articulent autour de trois phases.

(a) La phase tonique

Tout commence par un cri. Le sujet perd immédiatement connaissance et se met en apnée. Une contraction tonique forte s'applique à l'ensemble des membres, d'abord en flexion puis en extension.

En parallèle il y a une forte symptomatologie végétative qui associe signes sympathiques et parasympathiques avec une tachycardie, une augmentation globale de la tension artérielle et une mydriase en même temps qu'une importante rougeur du visage et une hypersécrétion en particulier au niveau salivaire et bronchique. Au bout de dix à vingt secondes, la tétanie s'estompe et la phase clonique débute.

(b) La phase clonique

Les myoclonies interviennent dans un contexte de contraction musculaire, et le relâchement intermittent qu'elles induisent se traduit par de brusques secousses, bilatérales et synchrones. Les secousses s'espacent puis s'arrêtent au bout de trente secondes environ. Le patient présente des signes de cyanose sur le visage.

(c) La phase résolutive

Le sujet est complètement immobile du fait d'une hypotonie musculaire post-critique. Il présente une obnubilation profonde de la conscience. Il reprend sa respiration mais celle-ci est difficile compte-tenu de la présence des sécrétions dans l'arbre bronchique. Il est possible de constater une énurésie et parfois une encoprésie. Certains patients plongent dans un profond sommeil alors que d'autres recouvrent progressivement la conscience en passant par un épisode transitoire de confusion mentale au cours de laquelle des automatismes peuvent être présent.

Une fois la conscience retrouvée, les patients se plaignent souvent céphalées et de courbatures. Il existe parfois un choc traumatique causé par la chute. Une morsure franche et unilatérale de la langue est parfois retrouvée et constitue une signature franche de la crise.

4.4) Crises partielles

Comme évoqué plus haut, les crises partielles peuvent présenter une très grande variabilité de leurs schémas sémiologiques. Leur point commun est de présenter une latéralisation à leur début. La classification des crises partielles distingue les crises partielles simples, sans altération du contact, des crises partielles complexes où il existe une altération du contact. Si l'intérêt de cette distinction pour classer les épilepsies est aujourd'hui remis en cause, il n'en demeure pas moins que l'altération du contact est une réalité clinique qui sera abordée sous cet angle dans ce chapitre.

4.4.1) *Crises partielles simples avec signes moteurs*

(a) Les crises somato-motrices

Cliniquement, elles se distinguent par une manifestation clonique qui part d'une partie d'un membre ou d'une hémiface pour s'étendre de proche en proche à chaque segment de l'hémicorps controlatéral à la décharge. On parle alors de crises somato-motrices avec marche Jacksonienne. Parfois, les secousses cloniques peuvent être plus anarchiques et associer en combinaisons variables une partie plus ou moins étendue d'un hémicorps. On parle alors de crises somato-motrices sans marche Jacksonienne.

(b) Les crises versives

Les crises versives désignent une rotation ou une déviation des yeux, de la tête et/ou du tronc.

(c) Les crises phonatoires

Elles peuvent désigner des événements vocaux comme « l'arrêt épileptique du langage » ou l'émission de sons impropres comme des grognements ou des cris perçants.

Elles peuvent également désigner des événements verbaux comme l'apparition ou la répétition de mots, phrases ou d'un jargon plus élaboré et dénué de sens.

4.4.2) *Crises partielles simples avec signes sensitifs ou sensoriels*

(a) Les crises somato-sensitives

Elles se manifestent par des sensations de fourmillements, de picotement, de douleurs, de décharges électriques, d'engourdissements, localisées sur tout ou partie d'un hémicorps. Elles sont régulièrement associées avec des crises somato-motrices avec marche Jacksonienne.

(b) Les crises visuelles

Elles renvoient à une localisation précise lorsqu'elles concernent des hallucinations élémentaires latéralisées, qu'elles soient positives (lumière, flash, point lumineux) ou négatives (scotome, hémianopsie). Il est également décrit des hallucinations plus élaborées (scènes, personnages) ainsi que des illusions (perception déformée).

(c) Les crises auditives

Elles renvoient à des manifestations illusionnelles comme la déformation des voix et l'éloignement des sons ou hallucinatoires simples (tintements, bourdonnements, sifflements) et complexes (musiques, paroles).

(d) Les crises olfactives

Elles sont toujours de nature hallucinatoires et renvoient à une sensation négative souvent difficile à définir.

(e) Les crises gustatives

Elles constituent souvent une perception de goûts amers ou acides et peuvent être suivies en période post-critique d'agueusie ou de dysgueusie.

4.4.3) *Crises partielles simples avec signes végétatifs*

Elles surviennent en générale en accompagnement d'autres types de crises car elles témoignent de décharges épileptiques dans les noyaux sous-corticaux qui sont le siège de nombreuses afférences corticales.

On distingue les manifestations objectives (viscero-motrices) des manifestations subjectives (viscero-sensorielles).

(a) Crises partielles simples avec signes digestifs

Des sensations diverses comme la pesanteur, la striction, la chaleur qui sont fixes ou migrantes peuvent être rapportées. Les manifestations viscero-motrices se traduisent par des vomissements, des éructations, des hypersialorées...

(b) Crises partielles simples avec signes cardiovasculaires

Des palpitations, bradychardies, tachycardies sont des signes viscéro-moteurs possibles, et sont parfois accompagnés d'impressions d'oppressions céphaliques ou de malaise général.

(c) Crises partielles simples avec signes uro-génitaux

L'envie d'uriner ou la miction, et plus rarement sensations génitales sont possibles. Les cas d'érection et d'orgasmes sont très rares.

(d) Crises partielles simples avec signes respiratoires

Les impressions d'étouffement, de gêne respiratoire, des bradypnées, des polypnées ont été entre autres décrites.

(e) Crises partielles simples avec perturbation du système de thermo-régulation

Les frissons, les bouffées de chaleur, la pilo-érection et d'autres manifestations ont été décrites.

(f) Crises partielles simples avec signes oculaires

Des mydriases ont été décrites, parfois des myosis.

4.4.4) 1.5.4. Crises partielles simples avec signes psychiques

En plus des impressions hallucinatoires, illusionnelles et aphasiques décrits précédemment, des manifestations plus complexes, impliquant des fonctions corticales supérieures, peuvent exister chez le patient épileptique. Ces crises combinent des phénomènes mnésiques, perceptuels et affectifs. Pour autant il n'y a pas au cours de ces crises d'altération de la conscience. Elles sont dites « expérientielles ».

Décrit par Jackson, l'état de rêve correspond à une perception altérée de la réalité. Souvent sous un mode onirique, ces crises sont décrites comme une impression d'étrangeté et d'irréel. Il peut y avoir présence d'hallucinations qui rappellent de façon inadaptée des éléments du passé. Dans certains cas, sont présentes des hallucinations avec l'intrusion de scènes du passé dans la perception du présent. Les patients peuvent également décrire des illusions de familiarité (déjà vu, déjà connu) ainsi que des illusions d'étrangeté (jamais vu, jamais connu).

4.4.5) Crises partielles avec altération du contact

L'atteinte du niveau de conscience du patient épileptique est un facteur de gravité systématiquement recherché. Compte tenu du caractère très subjectif de l'évaluation du niveau de conscience, les cliniciens préfèrent baser leur évaluation sur le contact. Cette terminologie désigne de façon plus factuelle la capacité du patient à maintenir ou non le contact avec leur interlocuteur pendant la crise. Cela étant, ce phénomène reste difficile à évaluer. En effet, l'altération du contact est plus ou moins marquée, d'une réponse partiellement incomplète aux différents stimuli émis jusqu'à une rupture complète du contact. De même, l'altération du contact ne démarre pas forcément dès le début de la crise mais peut aussi se manifester quand la crise se propage.

La présence fréquente d'automatismes peut aider à objectiver l'altération du contact des crises partielles. Il faut cependant noter que l'obnubilation de la conscience n'est pas forcément corrélée à la présence d'automatismes, ceux-ci étant le cas échéant ressentis comme de véritables actes forcés.

(a) Crises partielles complexes avec automatismes oro-alimentaires

Ils décrivent les activités de mâchonnement, pouléchage, mastication, déglutition.

(b) Crises partielles complexes avec automatismes moteurs simples

Ils constituent des mouvements sans objectifs précis tels que l'émiettement, des mouvements de moulinets et de pédalages, de grattage, de frottements et peuvent aussi intéresser l'entourage avec des agrippements et des manipulations.

(c) Crises partielles complexes avec automatismes moteurs complexes

La séquence motrice est plus élaborée. Il peut par exemple s'agir de déboutonner des vêtements, fouiller ses poches et ranger des objets. Certaines séquences motrices peuvent mimer un comportement et sont parfois très impressionnantes ; agitation incoordonnée, gesticulations frénétiques. Celles-ci arrivent plus souvent la nuit.

(d) Crises partielles complexes avec automatismes verbaux

Ils sont souvent stéréotypés, peuvent se manifester sous la forme de mots ou de phrases, mais aussi d'onomatopées et d'exclamations.

5) L'épilepsie : une pathologie singulière

La lecture des différents tableaux sémiologiques semble indiquer qu'il faut parler de l'épilepsie au pluriel. Il n'existe pas une épilepsie mais des épilepsies. Dès lors, chaque patient épileptique présente une affection singulière. La prise en charge des patients épileptiques doit donc prendre compte de cette dimension.

La nature des crises, leurs conséquences sur le vécu du patient, la gravité et le pronostic de l'épilepsie sont autant d'éléments à prendre en compte pour individualiser le soin.

Pour atteindre cet objectif de prise en charge individualisée, des efforts sont menés par la communauté médicale afin de classer les épilepsies selon une approche cliniquement pertinente, pour définir une conduite à tenir rationnelle, pour fonder les choix thérapeutiques sur la base de preuves.

Ces démarches qui permettront l'alliance thérapeutique seront envisagées dans la deuxième partie de ce travail.

Partie II :

Vers l'alliance thérapeutique

1) La classification des épilepsies comme base de la prise en charge

Deux types de classifications sont aujourd'hui couramment utilisés en pratique clinique. Tout d'abord la classification en fonction du type de crises qui reste la référence pour le labelling des spécialités pharmaceutiques. Une deuxième classification dite syndromique s'intéresse quant à elle à regrouper des patients présentant des caractéristiques similaires. Sur cette base, cliniciens et chercheurs cherchent à optimiser la prise en charge thérapeutique.

La classification des épilepsies représente un sujet de préoccupation constant pour les experts de l'ILAE. Une classification idéale donnerait une orientation thérapeutique et un pronostic fiables. Pour cela la nomenclature doit permettre d'intégrer les données nouvelles issues de la recherche, en particulier les avancées dans le domaine de la génétique, tout en préservant une simplicité et une stabilité indispensables en exercice clinique. À côté des deux classifications couramment utilisées sont régulièrement discutées de nouvelles approches permettant de mieux systématiser la maladie épileptique.

Pour le pharmacien d'officine, il est indispensable de bien comprendre la classification en fonction du type de crises car elle est la base utilisée par le législateur. Il lui faut également connaître les principaux syndromes afin de communiquer efficacement avec le réseau de soin.

1.1) Classification des crises d'épilepsie de 1981 (63)

Cette classification a pour base le diagnostic électro-clinique des crises dont la sémiologie a été détaillée au chapitre précédent. Le critère principal retenu est l'origine de la crise. La classification de 1981 distingue ainsi :

- Les crises généralisées.
- Les crises partielles.
- Les crises non classées.

1.1.1) Crises généralisées

La classification retient six types principaux de crises :

- Absences.
- Crises myocloniques.
- Crises cloniques.
- Crises toniques.
- Crises tonico-cloniques.
- Crises atoniques.

1.1.2) Crises partielles

Un second critère de classification est introduit en fonction de la présence ou non d'une rupture de contact, qui signe un facteur de gravité de la crise sans pour autant avoir de valeur pronostique. Il est également introduit la notion de généralisation secondaire qui rend compte de la possibilité pour une crise débutant initialement de façon localisée sur un hémisphère de s'étendre à l'ensemble des deux hémisphères.

(a) Crises partielles simples

- Crises partielles simples avec signes moteurs.
- Crises partielles simples avec signes somatosensitifs ou sensoriels.
- Crises partielles simples avec signes végétatifs.
- Crises partielles simples avec signes psychiques.

(b) Crises partielles complexes ou crises partielles avec rupture de contact

- Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes.
- Avec troubles de la conscience dès le début de la crise accompagnée ou non d'automatisme.

(c) Crises partielles avec généralisation secondaire

- Crises partielles simples secondairement généralisées.
- Crises partielles complexes secondairement généralisées.
- Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire.

1.1.3) Crises non classées

Ce sous-ensemble a été retenu par souci méthodologique afin d'y inclure des crises pour lesquelles le critère de classification retenu est inutilisable.

1.1.4) Portée et limites de la classification de 1981

La classification de 1981 permet un pas décisif dans l'approche systémique de la maladie épileptique. Elle permet en effet d'associer à une crise un pattern EEG caractéristique dans le cas des crises généralisées. Cela permet de confirmer la nature épileptique des crises et aide donc au diagnostic positif de l'épilepsie. Le recours systématique à l'examen EEG dans la prise en charge a pour effet positif d'augmenter la connaissance et d'affiner les corrélations entre EEG, clinique et anatomie. En outre, cette classification est toujours utilisée par le législateur pour accorder aux spécialités pharmaceutiques leur labelling.

En revanche, la classification selon la nature des crises a une portée limitée en terme de pronostic. Elle ne présente pas d'intérêt épidémiologique et ne permet pas d'aiguiller finement le praticien dans son choix thérapeutique.

1.2) Classification de 1989 : les syndromes épileptiques (64)

Cette classification a pour ambition de classer les épilepsies selon une approche syndromique. Les différents syndromes épileptiques ont l'intérêt de regrouper des patients de profils proches, permettant ainsi de créer les conditions requises pour mener à bien des recherches épidémiologiques pertinentes ou comparer l'efficacité des prises en charge.

L'approche syndromique prend en compte la précédente classification de 1989 en retenant la localisation comme le premier axe de la classification. Ce premier axe retient quatre modalités :

- Épilepsie avec crises généralisées.
- Épilepsie avec crises partielles.
- Épilepsie avec crises indéterminées.
- Cas particulier des syndromes spéciaux.

Un deuxième axe de lecture vient compléter la classification. Cet axe concerne l'étiologie de l'épilepsie et distingue trois possibilités :

- Étiologie idiopathique c'est-à-dire qu'il n'existe pas de causes apparentes de l'épilepsie, une prédisposition génétique réelle ou supposée constitue l'axe étiologique de cette classe d'épilepsie.
- Étiologie symptomatique qui rend compte de l'existence d'une cause avérée à l'origine de la maladie. Cette cause peut être une lésion objectivée par différentes techniques d'imagerie, ou une cause d'ordre métabolique ou biologique.
- Étiologie cryptogénique qui correspond à l'existence supposée d'une lésion qui ne peut être vue et dont l'existence ne peut pas être prouvée.

1.2.1) *Épilepsies et syndromes épileptiques focaux*

(a) Idiopathiques, liés à l'âge

- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques.
- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux.
- Épilepsie primaire de la lecture.

(b) Symptomatiques

- Syndrome de Kojewnikoff.
- Épilepsies lobaires (temporales, frontales, pariétales, occipitales).

(c) Cryptogéniques

1.2.2) Épilepsies et syndromes épileptiques généralisés

(a) Idiopathiques, liées à l'âge, avec par ordre chronologique

- Convulsions néonatales familiales bénignes.
- Convulsions néonatales bénignes.
- Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance.
- Épilepsie-absence de l'enfant.
- Épilepsie-absence de l'adolescent.
- Épilepsie myoclonique juvénile.
- Épilepsie à crises grand mal du réveil.
- Épilepsies autres (modalités spécifiques de déclenchement...).

(b) Cryptogéniques ou symptomatiques

- Syndrome de West.
- Syndrome de Lennox-Gastaut.
- Épilepsie avec crises myoclonono-astatiques (syndrome de Doose).
- Épilepsie avec absences myocloniques.

(c) Symptomatiques sans étiologie spécifique

- Encéphalopathie myoclonique précoce.
- Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts (Syndrome d'Ohtahara).

(d) Symptomatiques avec étiologies spécifiques

- Épilepsies myocloniques progressives (les étiologies sont le plus souvent métaboliques ou dégénératives).

1.2.3) Épilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

(a) Avec association de crises généralisées et partielles

- Crises néonatales.
- Épilepsies myocloniques sévères.
- Épilepsies avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent.
- Épilepsies avec aphasia acquise (syndrome de Landau-Kleffner).

(b) Sans caractère généralisé ou focal certain

1.2.4) Syndromes spéciaux

(a) Crises situationnelles

- Convulsions fébriles.
- Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique.

(b) Crise isolée, état de mal isolé

1.3) Classification des épilepsies et exercice officinal

La classification des épilepsies est affaire de spécialiste et ne rentre pas en compte dans les compétences du pharmacien d'officine. Cependant la connaissance de trois grandes catégories d'épilepsies aidera le pharmacien à mieux envisager l'épilepsie de son patient, en particulier d'un point de vue du pronostic (65).

1.3.1) *Les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI)*

Ces épilepsies ont un caractère plus ou moins familial, tout du moins l'implication de plusieurs gènes est possible ce qui rend la filiation plus difficile à mettre en évidence. Le sujet est sain, c'est-à-dire qu'il ne présente pas de déficit neurologique ou intellectuel.

Les EGI présentent un pattern EEG caractéristique mais aucune anomalie n'est présente à l'IRM. Ces épilepsies débutent typiquement dans l'enfance ou la petite enfance.

Les crises sont caractéristiques et comprennent les absences, les crises généralisées tonico-cloniques, les crises myocloniques. Ces crises se manifestent seules ou en combinaison.

La plupart des études décrivent un meilleur pronostic pour les EGI que pour les autres syndromes épileptiques. Au sein des EGI, le pronostic de l'épilepsie-absence de l'enfant est meilleur que celui de l'épilepsie-absence de l'adolescent (66). De même, il est montré que la présence de myoclonies ou de crises tonico-cloniques associées aux épilepsies-absences vient assombrir le pronostic.

La plupart des patients avec des épilepsies myocloniques juvéniles présentent également un pronostic favorable (66).

Pour les syndromes évoqués ci-dessus qui concernent les enfants, il est évoqué un âge-dépendance de l'épilepsie, c'est-à-dire que celle-ci va disparaître après un certain âge. Il sera alors possible d'envisager l'arrêt du traitement.

Pour les autres syndromes, les résultats varient trop d'une étude à une autre pour tirer des conclusions formelles.

À côté des EGI, il existe des épilepsies généralisées qui ont un caractère « non-idiopatique » qui ont un très mauvais pronostic et sont heureusement très rares.

1.3.2) Les épilepsies symptomatiques

Ces épilepsies sont le plus souvent focales. On distingue trois grands types de causes : les lésions cérébrales structurelles, les anomalies métaboliques, les maladies neurologiques sous-jacentes. L'IRM est un examen fondamental pour étayer le diagnostic de ce type d'épilepsie.

Ces épilepsies peuvent débuter à n'importe quel âge et ont une pharmacosensibilité variable. Parmi les facteurs qui conditionnent un bon pronostic, la base de donnée issue de l'étude SANAD (voir partie 3) (67) a permis d'identifier :

- Un EEG normal.
- Un âge située aux extrêmes de la vie.
- Un faible nombre de crises avant traitement.
- Une absence de lésions neurologiques.

Un cas typique concerne l'épilepsie secondaire à un accident vasculaire cérébral (AVC) du patient âgé (68). Dans ce cas le pronostic sera généralement bon (69).

1.3.3) Les épilepsies cryptogéniques

Ces épilepsies sont le plus souvent focales. Elles s'apparentent aux épilepsies symptomatiques mais leur cause n'a pas été trouvée. C'est pourquoi les examens IRM sont répétés souvent chez les patients souffrant de ce type d'épilepsie.

Comme les épilepsies symptomatiques, leur pharmaco-sensibilité est variable et les facteurs conditionnant leur pronostic sont identiques.

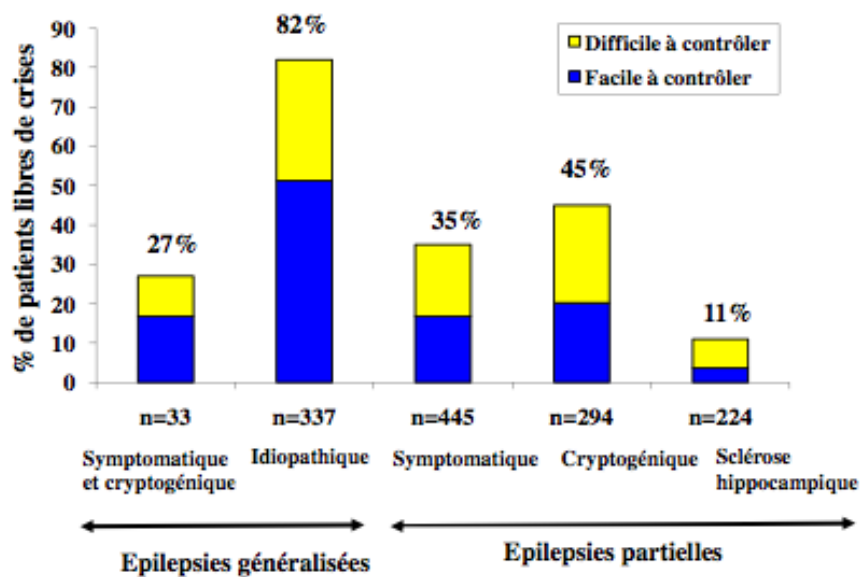


Figure 9 : pronostic en fonction du syndrome épileptique d'après Semah et Baulac (65)

2) Les grandes étapes : du diagnostic à la rémission

2.1) De la crise initiale à la confirmation de la crise épileptique

On considère qu'un patient est épileptique quand il a présenté au moins une crise de nature épileptique certaine. Ainsi une anomalie EEG caractéristique ne suffit pas à poser le diagnostic d'épilepsie. Pour le médecin, le diagnostic positif de l'épilepsie consiste donc dans un premier temps à affirmer le caractère épileptique de la crise. Dans un deuxième temps, le praticien devra évaluer la capacité du cerveau à produire de façon répétée des crises d'épilepsie. En pratique, la démarche respectera trois étapes clés.

2.1.1) Première étape : l'anamnèse

Cette étape consiste à écouter et interroger le patient et son entourage. Cette description permettra d'écarter un certain nombre d'événements ictaux non épileptiques tels que les syncopes, les crises de migraine, les malaises vagues ou les crises de tétanie.

2.1.2) Deuxième étape : écarter les crises situationnelles

N'importe quel individu sain peut faire une crise d'épilepsie. Cela ne signifie pas que le cerveau est pathogène. Il convient donc pour poser le diagnostic positif d'épilepsie d'écarter un certain nombre de situations provoquant des crises d'épilepsie chez le sujet sain. Ces situations peuvent être la prise d'une substance pro-convulsivante - dérivés terpéniques chez l'enfant par exemple - un sevrage ou une intoxication alcoolique, des facteurs métaboliques - hypoglycémie et hyperglycémie, hypocalcémie, hyponatrémie - et des situations traumatiques comme l'accident vasculaire cérébral (AVC) et le traumatisme crânien (TC). Dans le cas où l'on suspecte une crise situationnelle, la conduite tenue par le médecin est l'éviction du facteur déclenchant. Il n'y a pas de mise en route d'un traitement.

2.1.3) Troisième étape : l'EEG inter-critique

Une modification caractéristique de l'EEG en période inter-ictale permet de confirmer la nature pathogène du tissu cérébral. Il doit ainsi systématiquement être réalisé (70). Bien conduit, cet examen présente une sensibilité de 50 à 60% lors du premier examen (71). Il peut être répété et sa sensibilité monte jusqu'à 85% au bout de la troisième tentative (72). De même, un EEG inter-ictale positif dès le premier essai est un examen avec une bonne valeur prédictive ; dans 80% des cas de nouvelles crises apparaîtront (73).

L'EEG ne constitue pas une urgence médicale et il n'est donc pas forcément réalisé juste après la crise. En effet, de nombreux médecins ne mettront pas en route un traitement après une crise unique même si l'EEG est positif (73).

Dans tous les cas, il faudra savoir rassurer le patient sur le caractère non douloureux et l'informer que la mesure dure entre vingt et trente minutes. De même, la répétition de l'examen n'est pas synonyme de gravité de la maladie.

À côté de l'EEG standard, il est possible de conduire cet examen dans des conditions plus spécifiques afin d'en augmenter la sensibilité pour un certain nombre de syndromes. La stimulation lumineuse intermittente (SLI) peut permettre de recueillir des figures épileptiques caractéristiques. De même, l'examen peut être mené chez un sujet en situation de sommeil ou, au contraire, de privation de sommeil.

À côté de l'examen EEG standard conduit dans un centre spécialisé, il existe une technologie ambulatoire dite Holter-EEG qui permet de prendre la mesure sur une durée de vingt-quatre heures, augmentant ainsi la probabilité de détecter une anomalie inter-ictale. Cependant la présence d'artefacts rend souvent la lecture de l'Holter-EEG délicate.

Enfin, il existe une technique dite de vidéo-EEG conduite dans le cadre d'une hospitalisation du patient. Elle permet de réaliser un enregistrement EEG longue durée couplée à un enregistrement vidéo. Cet examen est réservé aux patients ayant une épilepsie déjà diagnostiquée dans l'objectif d'obtenir une meilleure corrélation anatomo-clinique des crises. Souvent il est procédé à une diminution du traitement accompagnée de techniques de facilitation (hyperpnée, privation de sommeil) afin d'augmenter la probabilité d'enregistrer une crise. L'interaction possible avec le technicien EEG pendant la crise apporte également un éclairage utile au diagnostic.

Malgré la sensibilité de l'EEG et ses multiples possibilités, il reste un certain nombre de faux négatifs pour lesquels des investigations complémentaires sont requises. Ces investigations sont également utiles au diagnostic étiologique de l'épilepsie.

2.2) Le diagnostic étiologique de l'épilepsie

2.2.1) *L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)*

Ce diagnostic prend sa place dans deux types de circonstances cliniques distinctes.

La première circonstance est l'urgence neurologique. Des crises et d'autres anomalies lors de l'examen neurologique peuvent en effet être révélatrice d'une souffrance cérébrale en cours.

En l'absence d'anomalie à l'examen neurologique, cet examen a pour objectif de préciser l'étiologie de l'épilepsie. Ceci est particulièrement vrai pour les épilepsies focales qui représentent la majorité des épilepsies symptomatiques. L'IRM sera réalisée en semi-urgence c'est-à-dire dans un délai inférieur à un mois, afin d'intervenir dans les délais impartis si l'examen révèle une étiologie curable.

Contrairement à l'EEG, cet examen n'est pas systématique. En effet dans un cadre syndromique permettant de poser de façon certaine un diagnostic d'EGI, l'IRM n'apportera pas de plus-value.

Il est à noter que l'IRM a supplanté la tomодensitométrie (TDM) ou scanner cérébral dont la sensibilité est inférieure.

2.2.2) Les autres examens

Un très grand nombre d'examens sont possibles. Leurs diversités représentent la diversité des troubles neurologiques à même d'entraîner une modification pathogène du cerveau. Connaître l'ensemble de ces examens ne relève donc pas de la mission du pharmacien. En revanche celui-ci devra savoir que de nombreuses explorations complémentaires sont possibles au delà de la seule IRM. Les tests métaboliques, les tests génétiques et l'imagerie fonctionnelle constituent le contingent majeur de ces examens complémentaires.

2.3) La décision de mise en route d'un traitement

La finalité de ces étapes diagnostiques est bien entendu la prise de décision ou d'abstention thérapeutique. Bien sûr cette décision est individuelle et se prend au cas par cas, mais il est possible d'en envisager les principaux déterminants. Il faut cependant noter que la pratique des neurologues n'est pas uniforme (74).

2.3.1) Abstention thérapeutique

On écartera le plus souvent une prise en charge thérapeutique dans les cas suivants :

- Crise provoquée (situationnelle).
- Crise aigüe (AVC, TC...).
- Bilan étiologique négatif.
- EEG normal.
- Cadres syndromiques particuliers.

Dans ces cas, le traitement consistera à évincer le facteur déclenchant s'il existe et informer le patient sur les règles hygiéno-diététiques à respecter. Il faudra également prendre soin de bien lui expliquer le risque de récurrence.

2.3.2) Décision thérapeutique

Il sera décidé de traiter le patient si l'une ou plusieurs des situations suivantes est rencontrée :

- Épilepsie symptomatique.
- Anomalies EEG spécifiques.
- Profession et/ou situation sociale à risque.
- Forte anxiété du patient.

Dans ce cas, le neurologue discutera avec le patient du projet thérapeutique à mettre en place et qui inclura bien entendu le choix du traitement, mais également l'éducation et l'information du patient sur les règles hygiéno-diététiques.

2.4) L'adaptation du traitement

2.4.1) *Un pronostic variable*

Comme évoqué lors du chapitre consacré à la classification, la réponse au traitement est différente en fonction du syndrome épileptique concerné (65).

Les études longitudinales menées sur des cohortes de patients épileptiques permettent un éclairage statistique sur ce phénomène (75).

Les trois enseignements principaux sont les suivants :

- Le pronostic des épilepsies est généralement bon avec 65 à 85% de rémission complète.
- La probabilité de rémission complète diminue avec la chronicisation de la maladie.
- La réponse initiale au traitement est un bon indicateur du devenir de la maladie.

2.4.2) *La notion de pharmaco-résistance*

À partir de la réponse au traitement, on définit deux types de patients épileptiques :

- Les patients pharmaco-sensibles qui répondent au traitement antiépileptique.
- Les patients pharmaco-résistants qui ne répondent pas au traitement anti-épileptiques.

(a) Définition

La problématique de pharmaco-résistance est particulièrement aiguë dans le cadre des épilepsies partielles dont 40% ne répondent pas au traitement antiépileptique en monothérapie. Dans un but de normalisation de la pratique, la notion de pharmaco-résistance a été précisée en France au cours d'une conférence de consensus qui lui était consacrée (76).

Le jury a décidé de retenir la définition suivante pour la pharmaco-résistance :

- Persistance des crises...
- De nature épileptique certaine...
- Suffisamment fréquentes ou invalidantes...
- Chez un patient compliant...
- Suivant depuis au moins deux ans...
- Un traitement épileptique correctement prescrit.

La définition de la pharmaco-résistance suppose ainsi que les causes de pseudo-résistances ont été éliminées. Le jury énumère ces causes comme suit :

- Diagnostic erroné d'épilepsie.
- Utilisation d'une thérapeutique inappropriée ou insuffisante.
- Pathologies associées ou mauvaise hygiène de vie favorisant la survenue de crises épileptiques.

(b) Schéma thérapeutique

Les experts du jury ont défini quel était le schéma thérapeutique d'une prescription adéquate :

- Première monothérapie conduite avec un anti-épileptique majeur.
- Deuxième monothérapie conduite avec un anti-épileptique majeur de profil différent.
- Première association de deux anti-épileptiques.

C'est après ces étapes ainsi définies par le jury que le patient devient pharmaco-résistant.

Il convient de préciser que le jury considère que les différentes étapes de prescriptions décrites ci-dessus l'ont été pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité. Il en découle donc que les différents traitements proposés auront présenté une tolérance suffisante pour en évaluer l'efficacité à une dose considérée efficace. Autrement dit un essai soldé par un abandon précoce pour cause de mauvaise tolérance ne sera pas pris en compte.

Il faut également rappeler que la CBZ est considérée comme le chef de file du traitement des épilepsies avec crises partielles et le VPA celui des épilepsies avec crises généralisées. Ces molécules doivent donc avoir été essayées en monothérapie avant de parler de pharmaco-résistance. Les deux autres anti-épileptiques couramment utilisés en monothérapie sont la LTG et le LEV. Certains praticiens préfèrent l'OXC à la CBZ. La GBP peut être considérée comme une première intention chez la personne âgée souffrant d'épilepsie partielle secondaire à un AVC (77).

Le jury ne précise pas quel sera le schéma thérapeutique une fois ce stade atteint et la pratique des médecins est sur ce point personnelle. On peut mentionner deux grandes options thérapeutiques :

- Procéder au switch d'une bithérapie par une autre.
- Ajouter un nouveau traitement pour conduire une polythérapie.

2.4.3) La notion de rémission

La rémission est définie par l'ILAE comme l'absence de crises sur une période de cinq ans, que les patients soient sous traitement médicamenteux ou non (78).

En pratique courante, les temps d'observation sont généralement plus courts, de l'ordre d'un ou deux ans (79). Les cliniciens aiment distinguer les rémissions immédiates observées dans les six mois suivants la mise en route du traitement initial et les rémissions tardives qui apparaissent au delà.

Une étude prospective (80) a montré que les chances de rémission immédiate étaient de 47% dès le premier essai thérapeutiques et que le taux de rémission s'élevait à 64% au troisième essai. Ces chiffres varient en fonction du pronostic de l'épilepsie qui est conditionnée par :

- Son type (cf partie II 1.3 "Classification des épilepsies et exercice officinal").
- Le nombre de crises avant l'instauration du premier traitement antiépileptique (81).
- L'existence de comorbidités psychiatriques (81).

En prenant en compte les rémissions immédiates, les rémissions tardives et les cas de pharmaco-résistances avérées, quatre modalités évolutives de l'épilepsie ont été mises en avant (17) :

- Rémission immédiate et évolution sans crises dans le temps (37% des patients).
- Rémission tardive (environ 22% des patients).
- Évolution fluctuante alternant les périodes de rémission et de rechute (16% des patients).
- Aucune rémissions d'emblée (25% des patients).

2.4.4) *L'arrêt du traitement*

La notion de rémission pose donc la question de l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de guideline précis sur la décision de stopper le traitement et celle-ci sera donc prise au cas par cas, après une discussion entre le neurologue et son patient.

En règle générale, les praticiens attendent qu'une période de deux ans sans crises se soit écoulée avant d'arrêter le traitement. Les type d'épilepsie et les facteurs de récurrence d'une part, la situation socio-professionnelle du patient d'autre part seront les deux grandes dimensions qui présideront à la décision finale (79). Les facteurs identifiés de récurrence sont (82):

- Un début très précoce, avant 2 ans ou à l'adolescence (hors épilepsie-absence de l'enfant).
- Une cause retrouvée (épilepsie symptomatique).
- La persistance d'anomalie à l'EEG.
- Une longue durée d'évolution de l'épilepsie avec un nombre cumulé de crises élevé.

Dans tous les cas l'arrêt du traitement sera extrêmement progressif et s'accompagnera de l'ensemble des précautions nécessaires. Le patient devra bien entendu être informé du risque de récurrence.

Enfin, il faudra opérer un suivi du patient au-delà de sa guérison. En effet, l'expérience montre que certains patients développent des dépressions après leur guérison (83), ce qui pousse d'ailleurs les centres de chirurgie de l'épilepsie à instaurer un suivi psychologique et psychiatrique systématique. Ce phénomène s'observerait en priorité chez les patients avec une longue histoire de la maladie. Le deuil de la maladie est en effet difficile pour les personnes qui ont construit leur existence autour de cette affection.

3) Le bilan épileptologique du patient

Le bilan épileptologique constitue le premier pilier de la consultation et s'attachera à mesurer l'évolution de la maladie épileptique et l'adéquation du traitement.

3.1) Le nombre de crises

Le nombre de crises est une variable cliniquement pertinente de l'activité de la maladie et cette donnée est ainsi toujours investiguée. Simple en apparence, cette donnée peut être plus compliquée qu'il n'y paraît à recueillir.

En effet, à côté des crises objectives, il existe des crises qui se manifestent par des événements subjectifs pouvant être diversement comptabilisés. Par ailleurs, la présence dans certaines crises d'une altération du contact peut conduire à une sous-évaluation du nombre de crises.

De même, certains patients ne dénombrent volontairement pas certaines crises qu'ils minimisent en parlant par exemple de « petites crises », et qui sont en fait des crises dont la nature est peu handicapante. Un défaut d'observance ou la crainte de conséquences délétères peut aussi motiver cette sous-évaluation.

Enfin, un simple manque de rigueur dans la comptabilisation des crises peut conduire à des variations d'évaluation.

3.2) La nature des crises

La nature des crises est également un critère important qui est investigué lors de la consultation de suivi.

Si le motif sémiologique des crises est relativement constant pour un patient donné, il n'est pas non plus immuable et peut varier selon plusieurs modalités. Les patients décrivent des variations dans l'intensité de leur crises, ou alors des crises plus ou moins longues et/ou élaborées, ce qui rappelle la théorie du réseau épileptogène qui retenait une capacité de celui-ci à se dilater ou se rétracter.

L'introduction d'un traitement antiépileptique est également à même de provoquer un changement de la sémiologie des crises qui est important à prendre en compte. En effet, un patient pourra juger positivement un antiépileptique sans effet quantitatif sur le nombre de crises mais avec un effet positif sur la qualité des crises.

Au delà de la nature des crises, rentre en compte le vécu du patient c'est-à-dire sa capacité à surmonter ses crises, aptitude qui peut bien entendu s'émousser avec la répétition de celles-ci.

3.3) Les facteurs favorisants

Au cours de l'entretien de suivi, le patient et le praticien discuteront ensemble de la présence ou non de facteurs favorisants. Ceux-ci augmentent la probabilité d'apparition d'une crise. Eviter le facteur favorisant permettrait donc de diminuer le nombre de crises.

En fonction des études et des populations incluses, entre 47% et 97% des patients font état (84) (85) d'au moins un facteur favorisant.

Les facteurs les plus fréquents remontés à partir d'une file active de patients recrutés en consultation externe (86) sont :

- Le stress cité par près de 50% des patients concernés.
- Le manque de sommeil cité par 32,5% des patients concernés.
- La fatigue citée par 32,5% des patients concernés.

Le haut niveau de corrélation entre ces 3 facteurs suggère qu'ils agissent par un mécanisme similaire.

Sont également reconnus comme étant des facteurs favorisants fréquents :

- Les troubles métaboliques : hypoglycémie, hyperglycémie, hyperpnée.
- Le sommeil.
- La fièvre.
- Les flashes lumineux / clignotements.
- Les règles.

D'autres facteurs peuvent également être évoqués par le patient. La plupart du temps ils peuvent être rattachés à l'une de ces catégories. On peut par exemple citer l'anecdote du chocolat qui a longtemps été incriminé, mais dont la consommation signe en fait un moment d'hypoglycémie ou entraîne à l'inverse un état d'hyperglycémie.

Les facteurs favorisants semblent être différents en fonction du syndrome épileptique concerné. Ainsi les patients atteints d'une EGI feraient d'avantage de crises quand ils sont éveillés et en dette de sommeil (85). A contrario les patients atteints d'une épilepsie extra-temporale seraient plus sujets aux crises pendant le sommeil.

Les facteurs favorisants semblent également être plus prégnants quand les crises d'épilepsie se sont déclarées tôt dans la vie du patient ou quand elles s'accompagnent d'auras (84).

Enfin il semble que des phénomènes puissent être ressentis indûment comme étant des facteurs favorisants, en particulier quand le patient présente un contexte psychologique fragile (anxiété, dépression) (86).

La recherche des facteurs favorisants pendant la consultation de suivi épileptologique est donc un moment important car elle permet d'affiner l'analyse de l'efficacité du traitement en intégrant des informations liées au mode de vie et à la personnalité du patient. C'est également l'occasion de discuter avec le patient des mesures d'hygiéno-diététiques qu'il peut mettre en place ou d'éventuelles thérapies complémentaires.

3.4) La tolérance au traitement

Les antiépileptiques sont des traitements dont l'efficacité est connue et ils peuvent en parallèle entraîner de nombreux effets indésirables. Comme le suggère le Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN) (87), les effets indésirables principaux des traitements anti-épileptiques seront envisagés selon trois modalités :

- Les effets les plus fréquents.
- Les effets graves.
- Les effets à long terme.

3.4.1) Les effets indésirables les plus fréquents

Les effets les plus fréquents sont des effets indésirables dose-dépendants. Ils sont souvent appelés « effets neurotoxiques » ou « effets neurologiques » des anti-épileptiques. Ils sont présents chez 40 à 50% des patients en monothérapie (88).

Ces effets sont la somnolence, les vertiges, la fatigue, les céphalées, une vision trouble ou brouillée, des difficultés de concentration et des troubles de la mémoire et enfin des troubles de la coordination (89).

On considère que tous les anti-épileptiques peuvent provoquer tous ces effets même si on distingue une spécificité en fonction des molécules.

De même, des toxidermies bénignes (exanthème maculo-papuleux et urticaire) apparaissent fréquemment à l'introduction de certains traitements ; 5,9% pour la PHT, 4,8% pour la LTG, 3,7% pour la CBZ. Les patients avec un antécédent de rash présentent un risque cinq fois supérieur aux patients sans antécédent (8,8% versus 1,7%) (90). Dans ce cas, il convient avant tout de différencier ces toxidermies bénignes des toxidermies graves qui engagent le pronostic vital.

Il est coutume de classer ces effets parmi les effets transitoires. En effet, il est possible d'en diminuer l'intensité en diminuant la dose ou en ralentissant de la vitesse titration. S'ils perdurent un changement de traitement devra être envisagé. Cependant il semble exister une sensibilité individuelle du patient à ce type d'effets ; un patient ayant expérimenté ce type d'effet lors d'un premier essai thérapeutique présentera un risque supérieur lors de l'essai suivant.

3.4.2) Les effets indésirables à long terme

Parmi ces effets chroniques, sont distingués :

- Les effets sur le poids.
- Les effets neurologiques.
- Les effets sur le métabolisme osseux.

(a) Les effets sur le poids

De nombreux antiépileptiques ont un effet sur le poids. Cet effet est le plus souvent représenté par une prise de poids (VPA, GBP), même si certains antiépileptiques sont neutres voire légèrement anorexigènes (TPM, ZNS, FBM) (89). La prise de poids constitue un facteur de risque cardio-vasculaire et il convient également de ne pas négliger l'impact de la dimension esthétique.

(b) Les effets neurologiques

Si les vertiges et la somnolence apparaissent largement lors de la mise en place du traitement, ces effets peuvent aussi se chroniciser et justifier un changement de traitement. Les effets cognitifs, la lenteur et la fatigue sous traitement anti-épileptique au long cours sont souvent mentionnés sans qu'il soit aisé de les imputer au traitement ou à la maladie épileptique elle-même.

(c) Les effets sur le métabolisme osseux

Les effets des anti-épileptiques sur le métabolisme osseux sont discutés et la pratique des neurologues ne semble pas uniforme (91). Un chiffre souvent avancé serait un doublement du risque de fracture, sans qu'il soit aisé de différencier le rôle des traitements et le rôle des crises (92). Les traitements inducteurs enzymatiques mais aussi le VPA seraient plus à risque (93). Les mécanismes évoqués sont une augmentation du catabolisme de la vitamine D et une diminution de l'absorption du calcium.

3.4.3) Les effets indésirables graves

Les anti-épileptiques sont associés à des toxidermies rares (fréquence inférieure à 1 pour 1000) mais graves ainsi qu'à des complications d'ordre psychiatriques.

(a) Les toxidermies graves

Les toxidermies graves sont essentiellement représentées par les nécrolyses épidermiques toxiques (NETs) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Les NETs regroupent le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson. Elles se caractérisent par un décollement cutané et sont associées à une très forte mortalité, de l'ordre de 20% à 70%. Les NETs surviennent 7 à 21 jours après le début de la prise médicamenteuse. Les signes avant-coureurs sont l'apparition de bulles ou de décollement épidermiques. Les signes généraux associés sont une fièvre, une dysphagie et des sensations de brûlures oculaires. Les muqueuses digestives, respiratoires et vaginales peuvent être touchées.

Les NETs sont toujours d'origine médicamenteuse et les classes associées sont les antibiotiques sulfamidés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les anti-épileptiques. Parmi les anti-épileptiques couramment prescrits, la CBZ et la LTG semblent les plus à risques. La LTG est associée à un risque majoré quand elle est utilisée avec le VPA (94).

Le DRESS syndrome se caractérise par une éruption cutanée sans décollement mais avec une atteinte systémique importante (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle), une fièvre, une lymphadénopathie et une éosinophilie. Le délai d'apparition peut être relativement prolongé, de 3 semaines à 3 mois, et la mortalité est de l'ordre de 10% (95).

Les anti-épileptiques à structure aromatique sont associés au DRESS syndrome ; PB, PHT, CBZ, LTG. Comme dans les NETs, la LTG est associée à un risque majoré de DRESS syndrome quand elle est utilisée avec le VPA. Les spécialités plus récentes contenant de l'ESL, de la RTG, du PER et du LCS possèdent également des radicaux aromatiques et doivent faire l'objet de précautions. De même, les anti-épileptiques de la famille des sulfamidés, TPM et ZNS, sont à risque.

(b) Les effets psychiatriques

Les anti-épileptiques peuvent également présenter des effets secondaires graves d'ordre psychiatrique. On distinguera essentiellement le risque de suicide et les comportements agressifs.

Le 31 janvier 2008, la Food and Drug Administration (FDA) a lancé une alerte concernant le risque de suicide pour les patients prenant un anti-épileptique. Elle s'est basée pour cela sur une méta-analyse qui met en évidence un risque relatif de suicide égale à 1,80 dans cette population. Bien que controversée, cette décision a eu un prolongement auprès des autorités européennes qui ont également inclus un message d'alerte dans le RCP des spécialités anti-épileptiques.

Les « pro-FDA » mettent en avant que les antiépileptiques, indépendamment de leurs mécanismes d'action, peuvent induire un changement de l'équilibre psychiatrique du patient épileptique qui peut résulter en une tentative de suicide (TS) (96).

Les « anti-FDA » estiment qu'il n'y a pas lieu de lancer une alerte de classe. Ainsi il est admis le rôle potentiel du TPM, de la LTG et du LEV(97). À l'inverse, la LTG – qui semble avoir un effet ambivalent - a obtenu une indication dans le traitement des épisodes dépressifs chez le patient bipolaire (38) et la PGB dispose d'une AMM pour les troubles anxieux généralisés de l'adulte (98). La crainte majeure réside en ce que les patients refusent le traitement anti-épileptique et s'exposent ainsi à des risques létaux supérieurs (97).

Enfin, des comportements agressifs pouvant rappeler les symptômes positifs de la schizophrénie ont été observés avec le LEV, le TPM, le PER, la RTG (92) (39) (99). Ainsi dans une cohorte écossaise avec des patients suivants une monothérapie sous LEV, 50% des interruptions de traitements (n=18) étaient en lien avec un problème de tolérance neuropsychiatriques : agressivité (n=7), sautes d'humeur (n=7), irritabilité (n=2) et dépression (n=2) (100).

(c) Les SUDEPs (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)

Ce phénomène correspond à la mort inexplicée de patients après une crise lorsque le décès résulte d'un problème respiratoire ou cardiaque. Il touche le plus souvent les patients qui présentent des crises tonico-cloniques non stabilisées. Un patient sur cent atteint d'épilepsie sévère va mourir de SUDEP. Ce phénomène touche donc peu de patients épileptiques mais retentit de façon extrêmement négative sur la perception qu'ont les patients de leur maladie.

3.5) L'observance

Comme dans toutes les pathologies, l'observance est un enjeu thérapeutique majeur. Limiter les effets indésirables ou simplifier le traitement constituent autant de leviers d'optimisation de l'observance (30).

Plus spécifiquement dans le domaine de l'épilepsie, l'efficacité d'actions à visée éducatives ou interventionnelles (reminders, entretiens motivationnels) a été mesurée avec un net avantage aux secondes citées (101).

Plus simplement, une source majeure d'optimisation de l'observance se trouve dans le contenu de la relation entre le praticien et le patient. Difficilement quantifiable et mesurable, l'apport de cette relation s'impose quand on prend en compte la nature intime des questions qui sont envisagées lors de la consultation épilepsie.

4) Le bilan personnel

Il convient tout d'abord de rappeler que l'épilepsie est une maladie qui a un fort retentissement personnel car elle est source de stigmatisation, de restrictions et peut générer une anxiété importante chez le patient. Il est ainsi difficile de mettre à distance le patient de la personne si l'on souhaite prendre en charge efficacement l'épilepsie. Nombre d'auteurs préfèrent d'ailleurs parler de personne épileptique plutôt que de patient épileptique.

4.1) L'humeur ; la recherche systématique de l'anhédonie et des idées noires.

4.1.1) *Épidémiologie des troubles de l'humeur chez la personne épileptique*

Environ un tiers des personnes épileptiques présenterait une comorbidité anxieuse ou dépressive, soit le double de la population générale (102).

Parmi la population des personnes épileptiques, plus de 12% évoquerait des idées suicidaires et près de 21% aurait déjà fait une TS (103). Par comparaison la prévalence des TS dans la population générale est évaluée entre 1,1% et 4,6%.

Enfin, la mortalité prématurée des personnes épileptiques est très fortement corrélée avec la présence d'une comorbidité psychiatrique. Parmi ces comorbidités psychiatriques, la dépression et les dépendances fournissent l'essentiel des corrélats (104).

(a) Une relation bidirectionnelle entre l'épilepsie et les troubles de l'humeur

Hippocrate écrivait il y a 24 siècles : « Les mélancoliques sont des épileptiques et les épileptiques sont des mélancoliques : ce qui est déterminant est la direction prise par la maladie ; qu'elle s'adresse au corps et vous serez épileptique, qu'elle s'adresse à l'esprit et vous serez mélancolique ». Il décrivait avec ces mots ce que l'on dénomme aujourd'hui la relation bidirectionnelle régissant les liens entre l'épilepsie d'une part, les troubles anxieux et de l'humeur d'autre part.

Cette relation bidirectionnelle a été mise en avant par de très nombreuses études (105). Ainsi trois études de population, contrôlées, ont montré une prévalence nettement supérieure des troubles dépressifs chez les personnes présentant une première crise d'épilepsie (106)(107)(108), particulièrement quand l'épilepsie est focale. A l'inverse, le fait que les personnes épileptiques ont un plus grand risque de développer des dépressions a également été montré (109).

(b) Le fondement neurobiologique de la comorbidité dépressive

En plus d'un lien clinique démontré, l'approche fondamentale a également progressé et l'hypothèse neurobiologique de la dépression du patient épileptique se précise. Celle-ci mettrait en jeu la transmission mono-aminergique à l'origine d'une levée de l'inhibition sérotoninergique à même de modifier les comportements, en particulier la satiété, le rythme circadien, l'humeur, l'anxiété, l'impulsivité et l'agressivité (110). Il est d'ailleurs intéressant de noter que les anti-épileptiques thymo-régulateurs (CBZ, VPA, LTG) ont tous montré un effet sérotoninergique (111). En outre des corrélations anatomiques basées sur une diminution du volume de l'hippocampe liant stress et épilepsie viennent renforcer ces hypothèses neurobiologiques.

A côté de ces hypothèses purement neurobiologiques, des approches psycho-sociales montrent des corrélations positives entre épilepsie et dépression. Katon propose un modèle dans lequel un stress psycho-social initial mettrait sous tension une dynamique comportementale à même de susciter ces comorbidités (112). Le lit de cette théorie est à la fois biologique et comportementale, ce qui ouvre des perspectives sur une prise en charge pharmacologique mais aussi interventionnelle (psychothérapie individuelle ou de groupe).

(c) La singularité de la dépression du patient épileptique

La dépression du patient épileptique mettrait ainsi en jeu des mécanismes physiopathologiques spécifiques qui vont trouver un prolongement en clinique.

Dans une étude menée par Kanner et al sur l'utilisation de sertraline chez des personnes épileptiques, il a été montré 3 grandes modalités d'expression de la dépression. Chez un tiers des patients on retrouvait un épisode dépressif majeur caractéristique (113). Un autre tiers des patients souffrait d'une dépression à bas seuil, dont l'élément cardinal était l'anhédonie. Enfin un troisième tiers des patients montrait une irritabilité et des difficultés à gérer la contrariété. Ces symptômes variaient avec le temps en alternance avec des périodes de rémission.

Blumer et Zielinsky ont repris à leur compte les observations de Kanner et al et fait le postulat d'un syndrome dépressif singulier du patient épileptique. Ce syndrome appelé interictal dysthymic disorder (IDD) alterne les trois modalités décrites par Kanner et retient l'anhédonie comme élément pathognomonique (103).

Chez le sujet épileptique, c'est donc l'inaptitude au plaisir qui serait le signe évocateur d'un syndrome dépressif là où le sujet dépressif non épileptique y associe une composante cognitive pour ressentir une impression plus générale de tristesse.

(d) Les enjeux du traitement de la dépression de la personne épileptique

Longtemps les aspects psychiatriques liés à l'épilepsie ont été négligés possiblement au motif de lutter contre la stigmatisation (105). Il apparaît pourtant que le traitement de la dépression est intimement lié à l'efficacité des traitements anti-épileptiques.

Tout d'abord, il est utile de préciser que la comorbidité dépressive est beaucoup plus fréquente pour les personnes atteintes d'épilepsie du lobe temporale et d'épilepsies réfractaires (114), ainsi que pour les patients présentant des crises partielles complexes (104).

Il a été montré que pour ces patients présentant des épilepsies réfractaires, c'est la dépression et non le contrôle des crises qui conditionne la qualité de la vie (115). Ce premier constat invite donc le praticien à prendre en compte l'effet thymique possible de l'anti-épileptique qu'il va choisir.

Il a également été montré l'effet positif des antidépresseurs sur le contrôle des crises (116). L'utilisation d'antidépresseurs pour traiter spécifiquement les crises d'épilepsie se heurte cependant à des limites de tolérance (110). Le recours aux antidépresseurs se limite donc au traitement d'une dépression du patient épileptique et peut dans ce cadre améliorer le statut épileptologique du patient.

Traiter la dépression du patient épileptique représente ainsi un enjeu important dont les principaux déterminants sont un diagnostic systématique et la mise en place d'un traitement efficace.

(e) Le diagnostic de la dépression du patient épileptique

Le diagnostic de la dépression du patient épileptique est un sujet qui dépasse le cadre de ce travail. Tout au plus peut-on retenir quelques grands messages.

Le premier message est que la recherche des idées noires et de l'anhédonie est le point de passage obligatoire du bilan personnel.

Le deuxième message est que la prise en charge de la dépression du patient épileptique peut faire l'objet d'une collaboration entre le neurologue et un psychiatre idéalement formé aux spécificités du domaine (117).

Le troisième est qu'il existe un outil de dépistage simple, sensible, spécifique et robuste qui peut être partagé au-delà du duo neurologue-psychiatre. Il est ici question du test NDDI-E (118) qui est disponible sur le site de l'epilepsy foundation (119). La restriction est que cet outil sera sensible essentiellement pour les épisodes dépressifs majeurs, et moins pour les états dépressifs sous-jacent.

(f) Le traitement de la dépression du patient épileptique

Le traitement de la dépression du patient épileptique constitue tout comme le diagnostic un sujet de spécialiste qui dépasse le cadre de ce travail. Les messages que l'on peut passer sont les suivants.

A priori aucun antidépresseur ne peut être disqualifié d'office. L'association d'un antidépresseur tricyclique et d'un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (IRSS) est possible et permet de renforcer l'efficacité du traitement de la dépression. De même l'association d'un neuroleptique atypique est souhaitable quand la dépression s'accompagne d'une coloration psychotique (103).

Le traitement antidépresseur doit être conduit avec un objectif d'efficacité totale, c'est-à-dire en recherchant la rémission des symptômes et non pas une simple amélioration (103).

Le traitement anti-épileptique en place sera un élément important à considérer dans le traitement de la dépression. L'objectif prioritaire du traitement du patient devra être décidé après avoir mis en balance les éléments épileptologiques et psychiatriques.

4.2) L'anxiété anticipatoire et sa traduction par des comportements paradoxaux

Dans la population générale, l'anxiété est une comorbidité fréquente de la dépression (120). Soixante-sept pour cent des patients avec une dépression seraient également sujets à des troubles anxieux, 40% des patients anxieux présenteraient des épisodes dépressifs (121).

Chez le patients épileptique, l'anxiété regroupe des causes endogènes impliquant des voies neurobiologiques (105) et des causes exogènes en particulier psycho-sociales. Le sujet vit avec l'appréhension de la crise, le risque de disqualification sociale, le poids de la stigmatisation. Ce phénomène d'anxiété anticipatoire de la crise peut se manifester selon des modalités très diverses en fonction des patients.

Pour certains, la volonté de dépasser cette appréhension trouvera un prolongement dans des conduites à risque. La pratique de sports dangereux comme le parachutisme constituera un moyen de passer outre cette angoisse afin de vivre pleinement une existence normale. Il conviendra donc pour le neurologue de savoir encourager l'autonomie du patient tout en prenant en compte les risques encourus au regard de la condition épileptologique du patient. Une totale confiance et une totale transparence sont donc nécessaires pour que patient et médecin envisagent de concert ces aspects qui sortent du strict champ médical.

A l'opposé de cette démarche, certains patients vont adopter un comportement d'évitement. La peur de la crise va ainsi conduire les patients à éviter toutes les situations comportant un risque réel ou supposé. La conséquence est un repli sur soi, un retrait social et une chronicisation accélérée du statut de malade. Le rôle du neurologue consistera alors à mettre en place une stratégie de « coping » dans le respect du vécu du patient. Internet et les médias sociaux peuvent à cet égard constituer un outil intéressant d'ouverture sur l'extérieur.

4.3) L'impact de l'épilepsie sur la vie professionnelle

La vie professionnelle du patient épileptique illustre bien le paradoxe dans lequel le patient épileptique se situe. D'un côté celui d'une personne saine, capable de mener une activité professionnelle normale en l'absence de crise. De l'autre, celui d'une personne malade susceptible d'expérimenter une crise à même de provoquer à tout moment une défaillance exposant l'individu et autrui à un danger. C'est le même paradoxe qui se rencontre pour la conduite automobile.

4.3.1) *Les professions interdites*

Certains domaines professionnels sont munis de réglementations spécifiques concernant l'embauche de personnes épileptiques. Il s'agit de :

- L'éducation nationale (122).
- La SNCF en ce qui concerne les personnels roulants et le personnel de sécurité (123).
- L'aviation civile et les métiers de l'aéronautique y compris les personnes utilisant des radars et les contrôleurs aériens (124).
- Les pompiers professionnels (125).
- Les plongeurs professionnels (126).
- La police nationale en ce qui concerne le service actif et le port d'armes (127).
- La marine en ce qui concerne les activités de pêche, de marine marchande ainsi que pour la plaisance (128).
- Les professions en relation avec des radiations ionisantes.
- Les métiers en lien avec la conduite automobile et de machine : la conduite de véhicule de groupe II est interdite au même titre que celle d'engins de chantier ou de machines dangereuses (129).

(a) L'aménagement du poste de travail

En dehors de ces domaines où une réglementation clarifie la situation, de nombreuses autres activités poseront la question de l'accès au patient épileptique.

Les métiers qui s'exercent en hauteur ou ceux nécessitant l'utilisation de machines outils dangereuses sont des exemples où le poste de travail comporte un risque important pour l'intégrité du patient épileptique et de ses collègues (130).

Les métiers de la santé (dentistes, chirurgiens), de la petite enfance, les métiers nécessitant la manipulation de produits dangereux ou ceux où le poste de travail est isolé posent également des problèmes de compatibilité.

Ces questions seront envisagées avec le neurologue au cours de la consultation de suivi. En effet, le neurologue pourra aiguiller le patient au regard de sa situation épileptologique et professionnelle particulière. Il pourra l'amener au cours d'un entretien motivationnel à prendre conscience des risques qui peuvent limiter son activité mais aussi à trouver des marges de manœuvre en aménageant par exemple le poste de travail ou les horaires de celui-ci.

Il est à noter que des consultations spécialisées « épilepsie et travail » se développent et le pharmacien d'officine devra se tenir informé des outils existants dans sa zone d'exercice afin d'apporter à son patient l'ensemble des informations qui pourront lui être utiles.

(b) Faut-il taire son épilepsie dans le monde du travail ?

Quand la maladie épileptique est compatible avec le poste de travail, les patients se demandent souvent s'ils doivent ou non informer leur entourage professionnel de leur maladie. La réponse à cette interrogation est bien entendu singulière. Il est juste d'estimer que cette maladie n'est pas honteuse et peut ainsi faire l'objet d'une communication transparente. Il est également connu que cette pathologie est extrêmement stigmatisante et que la démarche de transparence du patient peut malheureusement se retourner contre lui. Ces questions font partie intégrante du projet thérapeutique car elles interrogent le vécu des patients. Elles seront donc abordées lors de la consultation.

4.3.2) *La question du permis de conduire*

Le diagnostic d'une crise d'épilepsie se double pour les patients concernés de l'annonce d'une restriction très contraignante ; l'interdiction momentanée (6 mois minimum) de conduire son véhicule. Cette dernière vient donc donner un sens concret au changement considérable que va entraîner le diagnostic. On touche ici à la liberté de mouvement et à l'autonomie du patient. Bien souvent la vie professionnelle est impactée ; comment se rendre à son travail ? Comment exercer son travail quand celui-ci implique le permis de conduire (commerciaux, artisans indépendants, etc...) ? Ainsi cette question du permis de conduire est fondamentale et bien souvent inconfortable pour le neurologue. Celui-ci se trouve dans une situation délicate où il doit en même temps exercer son rôle de soignant tout en étant dans l'obligation d'informer le patient sur la législation le concernant.

L'arrêté du 30 août 2010 relatif aux aptitudes médicales à la conduite automobile (129) transpose en droit français deux directives européennes relatives à la conduite automobile. Il est à noter que cet arrêté concerne l'épilepsie mais aussi l'ensemble des pathologies incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire.

Ainsi cet arrêté énonce 3 principes fondamentaux :

- Tout conducteur doit se tenir constamment en état et en position d'exécuter commodément et sans délais toutes les manœuvres qui lui incombent.
- Dès lors que le candidat ou conducteur est atteint d'une affection (qu'elle soit mentionnée ou non dans la liste de l'arrêté) susceptible de constituer ou d'entraîner une incapacité fonctionnelle de nature à compromettre la sécurité routière, le permis de conduire ne doit être délivré ou renouvelé par l'autorité préfectorale que sur avis de la Commission Médicale Départementale ou d'un médecin agréé.
- Avant chaque examen médical par un médecin agréé ou par un médecin membre de la Commission Médicale, le candidat ou le conducteur remplit une déclaration décrivant loyalement ses antécédents médicaux, une éventuelle pathologie en cours et les traitements pris régulièrement.

(a) Les dispositions spécifiques à l'épilepsie pour les véhicules de groupe I

Deux cas de figures sont distingués. La première situation est celle d'un patient pour lequel le diagnostic d'épilepsie est certain. La deuxième situation est celle de l'incertitude diagnostic qui peut entourer une première crise.

Pour les patients dont le diagnostic d'épilepsie a été posé, l'arrêté distingue quatre situations qui prennent en compte l'activité de l'épilepsie et le traitement :

- L'absence de crise depuis au moins cinq ans, permet la délivrance d'une autorisation définitive de conduire par la Commission Médicale Départementale.
- Toute personne épileptique n'ayant pas fait de crise depuis au moins un an pourra se voir délivrer une autorisation temporaire de conduire si la Commission Médicale Départementale juge les conditions réunies.
- En cas de modification ou d'arrêt de traitement ordonnés par un médecin, il peut être recommandé au patient de respecter une période de six mois sans conduire ; en cas de crise, puis de réintroduction du traitement précédent, le patient doit cesser de conduire pendant trois mois.
- Les patients ayant subi une opération chirurgicale visant à traiter l'épilepsie pourront être déclarés aptes à la conduite, après l'observation d'une année sans crise.

La Commission Médicale Départementale ou le médecin agréé fonderont leur décision en fonction des caractéristiques de l'épilepsie, la fréquence des crises, mais également la nature des crises.

Ainsi dans le cas des crises qui surviennent pendant le sommeil, des crises sans altération du contact et des crises ne provoquant pas de mouvement anormaux, le patient pourra se voir délivrer une aptitude à conduire après une durée d'observation d'une année.

De même, dans certains rares cas d'épilepsies dites réflexe, les crises sont provoquées un facteur déclenchant identifié, par exemple la vue d'un objet précis. Si le facteur déclenchant a peu de chance de se produire lors de la conduite automobile, alors l'autorisation de conduire pourra être prononcée au cas par cas après avis d'un neurologue.

Dans le deuxième cas pris en compte par la loi, celui d'une première crise d'épilepsie sans cause déterminée (absence de signature EEG, pas de lésion observée à l'IRM), une observation de six mois sera réalisée. Pendant cette période le patient ne pourra donc pas conduire.

Dans ce cas, le neurologue pourra cependant se montrer raisonnablement rassurant sur la probable déclaration d'aptitude qui sera délivrée par la Commission Médicale Départementale en cas de non récurrence.

L'annonce de cette restriction est extrêmement délicate pour le neurologue et le patient. En effet, cette annonce peut intervenir au décours d'une consultation dense où le patient aura déjà eu à absorber une somme considérable d'informations ; explication de la pathologie, des examens réalisés et à venir, interrogatoire sur d'éventuels antécédents familiaux et son mode de vie, etc... Dans ce contexte, l'annonce de l'interdiction de conduire prend une dimension particulièrement dramatique car le patient réalise que sa vie personnelle va être considérablement impactée par ce diagnostic.

Un cas fréquent qui illustre la difficulté de cette situation est celle du patient qui s'est rendu à la consultation en voiture et qui se retrouve de facto dans l'impossibilité de la conduire pour le trajet retour.

À l'issue de cette annonce, il conviendra pour le patient de trouver des aménagements dans sa vie quotidienne pendant une période minimale de six mois ; recours au transport en commun ou co-voiturage, arrangement avec des parents d'élèves pour venir chercher les enfants à l'école, changement temporaire du poste de travail (par exemple prospection téléphonique pour les commerciaux), etc...

Bien que peu incité par les pouvoirs publics, le neurologue pourra au cas par cas délivrer un arrêt de travail temporaire afin que les patients puissent trouver les solutions si elles existent.

(b) Les dispositions spécifiques à l'épilepsie pour les véhicules de groupe II

Pour les véhicules lourds, les dispositions réglementaires sont bien entendu plus restrictives.

Pour les patients dont le diagnostic d'épilepsie a été posé, la loi introduit cependant la possibilité de pouvoir retrouver son permis de conduire :

- Une période de 10 ans sans prise de traitement anti-épileptique est requise. Au cours de cette période seront réalisés de manière régulière des examens visant à démontrer l'absence d'évènements épileptiformes. En cas de facteurs pronostics favorables, cette période d'observation pourra être raccourcie.
- L'examen neurologique ne devra déceler aucune pathologie cérébrale notable.

Comme dans le cas du permis de conduire concernant les véhicules de groupe I, c'est la Commission Médicale Départementale qui statuera.

Dans le cas d'une première crise non provoquée par une cause connue alors l'inaptitude est déclarée. Une période d'observation de cinq ans sans prise de traitement anti-épileptique est alors nécessaire. Au cours de cette période, le suivi régulier par un neurologue permettra de déterminer si les conditions permettent de retrouver le permis de conduire.

Dans le cas d'une première crise provoquée par une cause connue, alors l'analyse de la cause permettra éventuellement un maintien du permis de conduire. Pour cela, il faudra que la cause soit peu susceptible de se reproduire au volant. L'avis d'un neurologue sera alors requis. De plus, l'examen neurologique ne devra montrer aucune lésion cérébrale structurale susceptible d'augmenter la probabilité de crise au delà de 2% par an.

4.4) Le projet de grossesse de la patiente épileptique

La grossesse de la patiente épileptique est possible même si elle présente un risque majoré pour la mère et pour l'enfant. Le désir d'enfant de la femme épileptique va donc faire l'objet d'une prise en charge qui devra être anticipée ; on parle de projet de grossesse.

Ce sujet est doublement sensible. D'une part les données de la science ne sont pas univoques et encore discutées. D'autre part on touche ici le domaine intime de la patiente et de son couple.

4.4.1) *Les malformations congénitales et le développement neuro-cognitif en enjeu*

La fréquence des malformations congénitales est environ deux fois supérieure chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale. Ces malformations fœtales peuvent être très variées (131):

- Fentes labiales et palatines.
- Malformation cardiaque.
- Dysmorphie cranio-faciale.
- Malformation cardiaque.
- Malformation squelettique.
- Spina bifida, en particulier sous VPA.

Les causes sont multiples et il est difficile de pondérer le poids relatif de chacune d'elles. Parmi ces facteurs défavorables, on peut citer la tératogénécité des traitements anti-épileptiques, des facteurs génétiques, des facteurs métaboliques, un déficit en folates ainsi que des modifications de la réponse immunitaire.

À plus long terme il existe également un risque sur le devenir neuro-cognitif de l'enfant. Un quotient intellectuel (QI) maternel faible, des facteurs éducatifs et l'exposition aux anti-épileptiques pendant la gestation sont associés à cette augmentation du risque (132).

Par ailleurs, il faut rassurer les femmes sur le fait que l'épilepsie n'a pas d'incidence sur leur fertilité.

4.4.2) *L'objectif de la prise en charge*

D'un point de vue pragmatique, la prise en charge de la grossesse visera idéalement à stopper les crises tout en maintenant le traitement à la dose efficace la plus basse.

Stopper les crises est un objectif important. En effet l'hypoxie fœtale qu'engendrent les crises est délétère même si le risque est transitoire. Les conséquences traumatiques et le risque d'accouchement prématuré associés sont également à prendre en compte. Dans cet objectif, il a été montré qu'une période libre de crises pendant les 9 mois qui précèdent la grossesse constitue un facteur pronostic favorable (133).

D'autre part, limiter la dose et le nombre des antiépileptiques est important compte-tenu de la tératogénécité des traitements (134).

4.4.3) Une tolérance variable selon les anti-épileptiques

(a) Le risque de malformation

En ce qui concerne le risque de malformations, les informations sont assez claires en ce qui concerne les molécules d'anciennes générations pour lesquelles il existe un fort recul clinique. Ainsi le VPA serait de loin la molécule la plus tératogène (134) (135) (136), en particulier quand elle est utilisée à une dose supérieure à 750 mg/j, devant la PHT et le PB (137).

En revanche la CBZ dans sa formulation à libération prolongée et la LTG à une dose inférieure à 200 mg/j semblent très peu tératogènes (136) (137).

L'association VPA-LTG est à proscrire (137).

On dispose de moins d'information pour les molécules plus récentes et les BZD (137). Si le recul clinique joue en faveur des BZP, la plus grande prudence sera observée pour les molécules plus récentes (137) (138) (139).

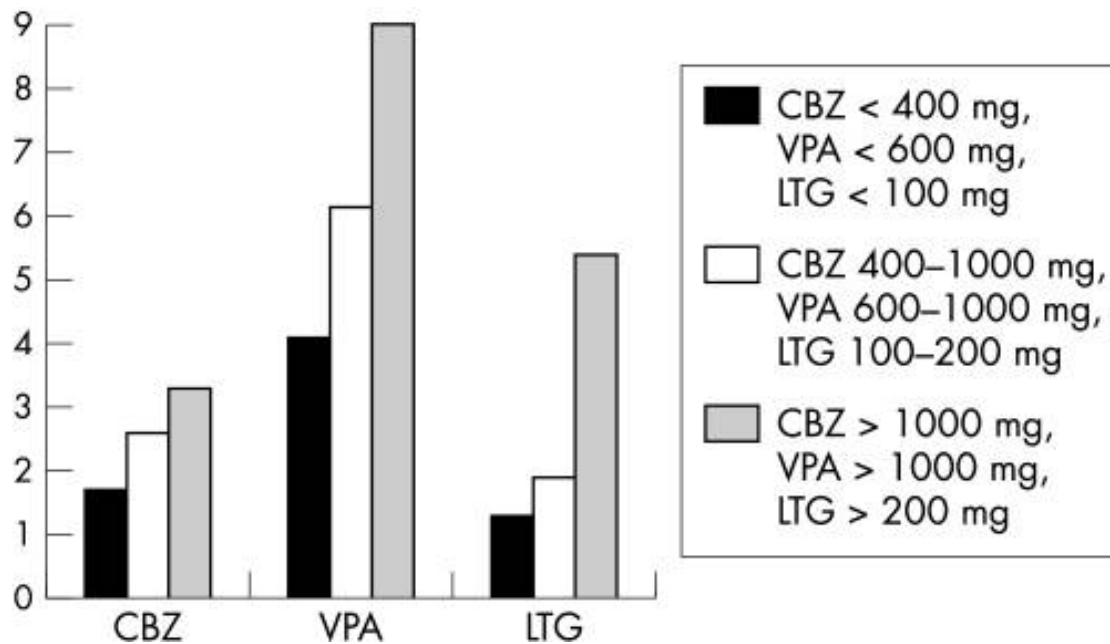


Figure 10 : Risque de malformations (en%) en fonction de l'anti-épileptique et de la dose selon Morrow (134)

(b) Les effets neuro-cognitifs

En ce qui concerne les effets neuro-cognitifs à long terme, c'est encore le VPA qui ressort de façon très négative avec un effet délétère avéré sur le QI verbal et suspecté sur le QI non verbal (140) (141). En ce qui concerne le VPA, son utilisation à des doses faibles comprises entre 250 et 750 mg/j ne semblerait pas associée à une augmentation du risque (137).

La CBZ et la LTG ne présenteraient pas d'effet délétère (141) et le rôle d'autres molécules anti-épileptiques ne peut pas être définitivement écarté à ce jour.

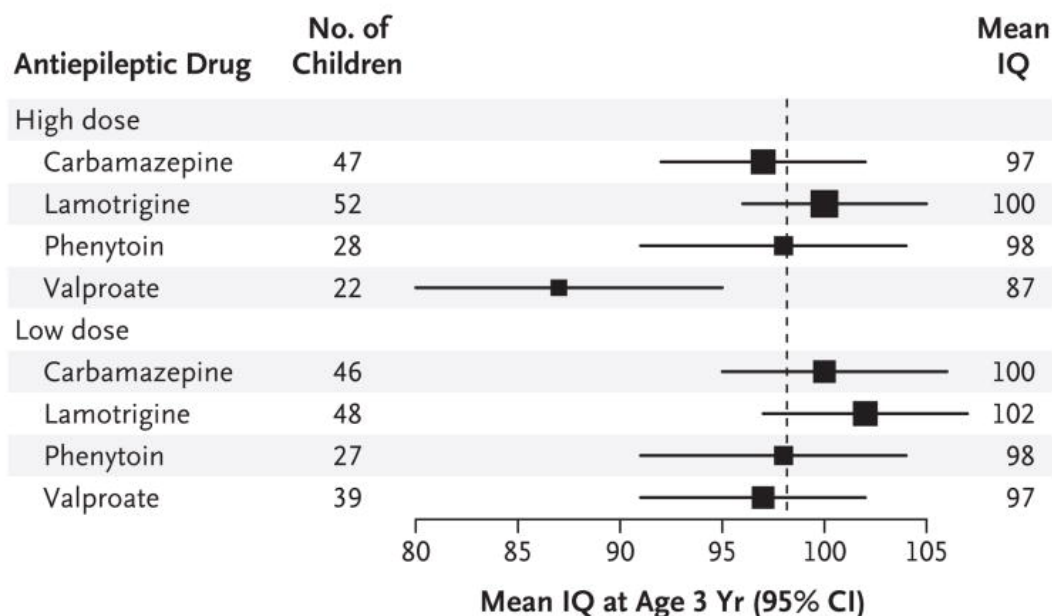


Figure 11 : Effets des principaux anti-épileptiques sur le devenir cognitif des enfants nés de mères imprégnées pendant leur grossesse d'après Meador (140)

En conclusion, il s'avère que le VPA est la molécule à proscrire pendant la grossesse (136). Cela va en conséquence restreindre son utilisation à l'ensemble des femmes jeunes avec un projet de grossesse. Par prudence, cette restriction peut même être observée pour des patientes n'ayant pas de projet de grossesse. Il faut cependant noter que le VPA verrait sa tératogénicité et ses effets neuro-cognitifs délétères considérablement réduits en monothérapie à une dose inférieure à 750 mg/j. Ainsi son utilisation pourrait être discutée en particulier dans le cas des épilepsies myocloniques juvéniles (EMJ) où il est significativement plus efficace que les autres anti-épileptiques (137). A ces doses, son efficacité sur le contrôle des crises tonico-cloniques peut également être mis en balance avec le risque neuro-cognitif que ces crises comportent (142).

Lors de la grossesse, la LTG et la CBZ semblent mieux tolérées et constituent à ce jour les monothérapies à privilégier quand cela est possible.

4.4.4) Le premier trimestre de la grossesse

Le premier trimestre de la grossesse est la période la plus à risque. En effet le risque malformatif en monothérapie est double ou triple par rapport à la population générale, et monte jusqu'à un facteur de quatre à cinq quand la patiente est en polythérapie.

Cela montre donc toute l'importance d'anticiper la grossesse et d'instaurer en amont une monothérapie adéquate à la dose minimale efficace pour passer ce cap difficile du premier trimestre.

De même, il est recommandé d'initier trois mois avant la conception un complément vitaminique contenant de l'acide folique. La dose recommandée est de 10 mg/j (soit deux comprimés de 5 mg de Speciafoldine). Cette supplémentation folique doit être continuée tout au long du premier trimestre.

Le choix d'aliments riches en folates (légumes verts, crudités, salades) et la consommation quotidienne d'un demi-litre de lait enrichi en acide folique sont conseillés avant et pendant la grossesse.

4.4.5) La surveillance échographique

Des examens échographiques renforcés seront réalisés afin de détecter d'éventuelles malformations.

Ainsi la première échographie classiquement menée entre la 9^e et la 14^e semaine d'aménorrhée sera dédoublée en une échographie à la 8^e-10^e semaine d'aménorrhée qui précisera l'âge gestationnelle et une échographie à la 12^e-14^e semaine d'aménorrhée qui aura pour but de détecter d'éventuelles anomalies cardiaques.

La deuxième échographie qui a traditionnellement lieu au 5^e mois de grossesse sera également dédoublée en une échographie à la 16^e semaine d'aménorrhée qui aura pour objectif de vérifier la bonne fermeture du tube neural et une échographie à la 22^e semaine d'aménorrhée qui recherchera plus spécifiquement une fente labio-palatine ou une malformation cardiaque.

Enfin la bonne croissance fœtale sera investiguée lors de l'échographie du 7^e mois.

Au total, le suivi échographique de la patiente épileptique comprendra 2 échographies supplémentaires. Ces échographies devront faire l'objet d'une demande de prise en charge spécifique auprès de l'assurance maladie.

4.4.6) Le suivi biologique du traitement

L'imprégnation progestéronique durant la grossesse est associée à une diminution de l'absorption des médicaments anti-épileptiques, tandis que les modifications physiologiques entraînent une augmentation du volume de distribution et une accélération de la clairance hépatique et rénale. Dans la plupart des cas, la diminution de la concentration plasmatique des anti-épileptiques associée à ces modifications est compensée par une diminution de la fixation des anti-épileptiques aux protéines plasmatiques résultant en une augmentation de la fraction libre de ces molécules.

Cependant, la fréquence des crises tend à augmenter dans un quart des cas et cela est particulièrement marqué au cours du premier trimestre de la grossesse, mais également au cours du dernier mois et du post-partum immédiat. En conséquence, le recours à des dosages plasmatiques réguliers des anti-épileptiques peut être important pour adapter le traitement au cours de la grossesse.

4.4.7) La supplémentation en vitamine D

Certains anti-épileptiques provoquent une diminution de la vitamine D. Une supplémentation quotidienne peut être envisagée pendant les 4 derniers mois de grossesse. Une alternative possible est la prise en une fois d'une complémentation concentrée en vitamine D au 6^e mois.

4.4.8) La supplémentation en vitamine K

Enfin, on peut observer un déficit en vitamine K chez la patiente épileptique. Afin de prévenir le risque hémorragique, une supplémentation en vitamine K doit être envisagée au dernier mois de grossesse.

4.4.9) Les messages clés

Les inquiétudes des patientes épileptiques au sujet de la grossesse sont légitimes, nombreuses et doivent être entendues. Il est donc primordial que ces patientes reçoivent des professionnels de santé une information claire, univoque et nuancée.

Cette communication peut s'organiser autour de deux grands messages.

- Le premier message est que la grossesse de la patiente épileptique est possible et se passe bien dans la grande majorité des cas.
- Le deuxième message est que la grossesse doit être préparée en amont. Le traitement sera réévalué et cela nécessitera une période d'observation dont le couple doit avoir conscience.

4.5) La sexualité du patient épileptique (143)

Au cours de la consultation, le bilan personnel peut amener le patient à évoquer sa vie intime. Un certain nombre de données objectives peuvent aider le patient à faire le point.

4.5.1) Épilepsie et acte sexuel

Il n'a pas été montré que l'acte sexuel pouvait déclencher une crise d'épilepsie, et cette information est importante à donner aux patients qui pourraient redouter ce type de situation. Chez certains patients cependant, des crises plus fréquentes que d'ordinaire sont rapportées suite à l'acte sexuel. D'une manière générale, il faut retenir que l'acte sexuel est tout à fait possible pour un patient épileptique.

4.5.2) Épilepsie et vie affective

Cela dit, la vie sexuelle peut être perturbée par la maladie épileptique et ses conséquences ; handicap lié aux crises, dépréciation de l'image de soi, intégration professionnelle et sociale altérée. Certains patients peuvent souhaiter parler de ces difficultés aux professionnels de santé qui ont leur confiance. Le fait d'en parler peut aider ces patients à se libérer et franchir un cap et il faudra donc laisser le patient exprimer ses difficultés avant de proposer si besoin une prise en charge spécifique.

Parfois le patient hésite à faire part à son partenaire de sa maladie. La réponse est bien entendue personnelle mais le neurologue peut aider le patient à réfléchir sur les éléments de réponse comme la confiance qu'il accorde à son partenaire et le besoin qu'il éprouve d'en parler.

5) La prescription des antiépileptiques

Le choix d'un anti-épileptique procède d'une démarche logique qui évalue de façon hiérarchisée une série de critères au premier rang desquels on trouve le syndrome. Le terrain du patient est ensuite pris en compte, en particulier son âge et son sexe. Une fois cette première sélection réalisée, le choix définitif de l'antiépileptique sera guidé par des exigences de tolérance et la morbidité du patient sera évaluée au delà de l'épilepsie.

5.1) Le syndrome et le spectre d'activité des anti-épileptiques

Au premier rang des critères qui président au choix d'un antiépileptique se trouve le diagnostic syndromique.

Certains traitements ont en effet montré une meilleure efficacité sur certains types de syndromes. Par exemple la CBZ est particulièrement efficace dans certains types d'épilepsies frontales (144), le VPA dans les EMJ (137), le STP dans le syndrome de Dravet (145). Ces molécules seront alors choisies en priorité.

Le cadre syndromique peut également ouvrir un choix beaucoup plus large de molécules. Dans le cas des épilepsies-absences par exemple, le VPA, la LTG, le TPM et l'ETX sont réputés efficaces. Il conviendra donc d'aller plus loin dans la démarche de sélection.

Il est par ailleurs montré que certains traitements peuvent aggraver certains types de crises. Par exemple la LTG peut aggraver les crises myocloniques. Ainsi dans le cas des épilepsies-absences avec myoclonies, la LTG sera disqualifiée.

Le choix ouvre la notion de spectre d'efficacité des anti-épileptiques. On distingue les anti-épileptiques à spectre étroit qui ne sont efficaces que dans un type de syndrome – comme l'ETX dans les épilepsies-absences – ou dans un type de crises comme les nombreuses molécules - CBZ, PB, PHT, OXC, LCS, GBP, PGB - efficaces dans les épilepsies avec crises partielles mais inefficaces ou potentiellement aggravantes dans les épilepsies avec crises généralisées. Il faut noter que la CBZ, le PB et la PHT peuvent également être délétères dans le cadre des épilepsies partielles à paroxysme rolandique - une catégorie d'épilepsie partielle idiopathique (30) (144).

A contrario les anti-épileptiques à spectre large – VPA, TPM, ZNS, LVT - sont efficaces dans un grand nombre de syndromes, qu'ils représentent des épilepsies avec crises partielles ou des épilepsies avec crises généralisées. Ces anti-épileptiques constituent des molécules de choix quand il existe une incertitude diagnostique, ce qui est une situation fréquente au début de la maladie (30).

5.2) Age et sexe du patient

Au second rang des critères de choix, l'âge et le sexe des patients permettent d'affiner le choix thérapeutique.

Si l'on se place dans la situation la plus pédagogique du choix du premier anti-épileptique en monothérapie, une étude menée en France auprès d'épileptologues distingue 4 cas à prendre en compte (77):

- L'homme sans pathologie concomitante.
- La femme sans considérer la problématique de la grossesse.
- La femme en considérant la problématique de la grossesse.
- La personne âgée.

On notera ici que le cas des enfants n'est pas pris en compte. Cela s'explique car les épilepsies des enfants constituent souvent des entités syndromiques déterminées dans lesquelles le facteur âge a déjà été pris en compte.

Cette étude (77) montre un consensus important des experts français pour le traitement des personnes épileptiques en fonction de leur syndrome et de leur terrain. Une fois la composante syndromique intégrée, l'analyse des résultats tend à montrer que la CBZ et le VPA jouissent d'une excellente image d'efficacité chez les experts. La LTG serait une alternative choisie pour son bon rapport efficacité / tolérance et cela sans considérer la problématique de la grossesse. Enfin, la GBP apparaît être une molécule choisie quand on a besoin d'une bonne tolérance sur des épilepsies à priori faciles à contrôler, d'où sa bonne position dans les épilepsies symptomatiques avec crise partielles du sujet âgé.

5.3) Les comorbidités

La gestion des comorbidités est un point important pour choisir le traitement anti-épileptique.

Les comorbidités psychiatriques sont très fréquentes (cf Partie II – 9 Bilan personnel). Ainsi le choix d'anti-épileptiques thymorégulateurs - CBZ, VPA, LTG - sera privilégié chez les patients présentant des symptômes de dépression au premier rang desquels on trouve l'anhédonie. Chez ces patients, on manipulera avec soin les anti-épileptiques connus pour favoriser l'agressivité comme le LEV (146) ou des pensées anormales comme le TPM (147). En effet, les patients épileptiques peuvent présenter des syndromes pseudo-psychotiques associés à la dépression (148).

Selon une enquête conduite aux États-Unis sur une population de patients adultes, les personnes épileptiques présenteraient des comorbidités somatiques plus fréquentes que les personnes non épileptiques (149). Ainsi les comorbidités cardiovasculaires, y compris l'hypertension artérielle (HTA) et les AVC, sont plus fréquentes chez les personnes épileptiques. Au niveau métabolique, l'épilepsie semble favoriser l'obésité et l'intolérance au glucose. C'est également vrai pour les pathologies respiratoires où la fréquence des pathologies courantes, en particulier l'asthme, est augmentée. Les pathologies inflammatoires de la peau et du système musculo-squelettique sont également significativement plus fréquentes chez les personnes épileptiques, tout comme les céphalées et/ou migraine qui sont doublées par rapport à la population non épileptique.

Au total, la part des patients « quatre comorbidités et plus » est plus forte pour les patients épileptiques que pour les patients non épileptiques. A contrario la part des patients « aucune comorbidité » est plus faible chez les patients épileptiques que chez les patients non épileptiques.

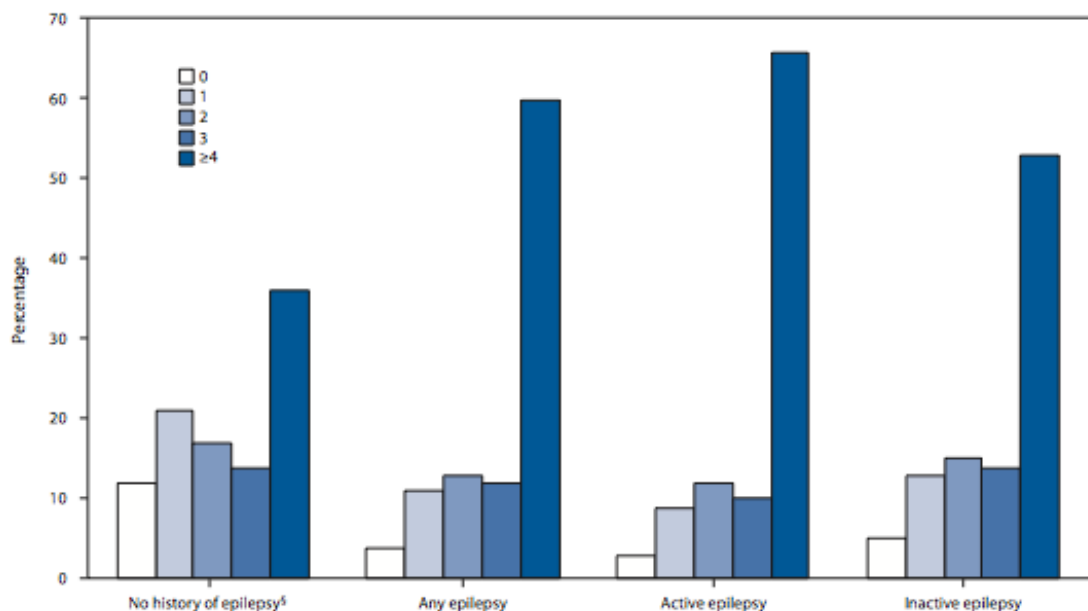


Figure 12 : répartition des patients selon le nombre de pathologies associées en fonction de leur statut épileptique d'après une étude des centers for disease control and prevention (149).

L'analyse des comorbidités va permettre de retenir ou d'écarter un anti-épileptique plutôt qu'un autre. Les molécules avec un effet amaigrissant - ZNS, TPM - seront privilégiées chez les patients en surpoids (150) et a contrario évitées chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) faible. Pour les patients épileptiques et migraineux, le TPM a l'avantage d'avoir une efficacité validée dans les 2 indications. Pour les patients diabétiques mal contrôlés, la GBP et la PGB possèdent une indication sur les douleurs neuropathiques qui pourrait s'avérer utile. La PGB semble en revanche à éviter chez les sujets addictifs. Ces quelques exemples non exhaustifs illustrent la nécessité pour le prescripteur de coller au mieux à une réalité clinique qui dépasse le cadre de l'épilepsie.

Dans le cas où un traitement médicamenteux est mis en place pour traiter la pathologie associée à l'épilepsie, la problématique des interactions médicamenteuses pourra être prise en compte dans le choix de l'anti-épileptique.

6) La mise en place des traitements

6.1) L'initiation d'un traitement anti-épileptique

La règle de base pour l'initiation d'un traitement anti-épileptique est de mettre en place progressivement le traitement, par palier de 7 à 15 jours en fonction de la molécule et du terrain du patient (151). L'objectif de cette mise en place progressive est d'améliorer la tolérance au traitement, en particulier de diminuer les effets neurologiques doses-dépendants. La période de mise en place du traitement étant courte au regard de la durée d'utilisation supposée du traitement, il est communément admis que le bénéfice attendu d'une mise en place progressive est supérieur à l'objectif d'arriver rapidement à la posologie efficace. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différentes spécialités précise les conditions de mise en place des traitements. Cette information donne une indication utile au prescripteur qui selon son expérience et la clinique pourra adopter une autre démarche.

En fonction de la réponse clinique du patient, le praticien pourra augmenter les doses avec l'objectif de stopper les crises, dans la mesure d'une tolérance acceptable pour le patient. Ainsi le praticien pourra même aller au-delà des doses recommandées par le RCP pour tirer tout le profit d'une monothérapie (151).

Dans le cas d'une efficacité totalement absente, il n'est pas utile de monter jusqu'aux posologies maximales. En revanche, quand un traitement est partiellement efficace à doses maximales, il existe deux possibilités (30):

- Le remplacer par une autre molécule (monothérapie de substitution).
- Lui ajouter une autre molécule (bithérapie d'addition).

Dans le cas d'une première monothérapie, les experts privilégient toujours la monothérapie de substitution, la bithérapie d'addition venant conformément aux recommandations après l'échec d'une deuxième monothérapie (77). Ce point est cependant controversé et les industriels financent des études qui sondent les avantages potentiels des bithérapies précoces (152).

6.2) La monothérapie de substitution

Il n'existe pas de guideline spécifique concernant la substitution d'un traitement antiépileptique par un autre. Une période de chevauchement pendant laquelle les deux molécules seront présentes en même temps sera respectée. Le traitement initial en décroissance côtoiera en effet le traitement de substitution en phase de montée posologique. Ce qui changera dans la pratique des médecins sera la durée de ces périodes de chevauchement.

Une étude menée en France auprès d'experts épileptologues (77) montre que ceux-ci pratiquent à la fois :

- La substitution immédiate avec un temps de chevauchement court de quelques jours.
- La substitution en deux temps avec une période chevauchement de plusieurs semaines.

L'avantage de la deuxième solution est de s'assurer que la nouvelle molécule est bien tolérée.

Dans les cas exceptionnels d'un problème grave de tolérance, la molécule en place sera arrêtée immédiatement et il n'y aura donc pas de période de chevauchement.

6.3) La bithérapie d'addition

L'ajout d'un traitement antiépileptique suivra la même règle de prudence que celles édictées lors de l'instauration c'est-à-dire une augmentation très progressive de la posologie.

Dans le cas de l'ajout à du VPA, chef de file du traitement des épilepsies avec crises généralisées et inhibiteur enzymatique, l'augmentation de posologie du traitement ajouté sera encore plus progressive.

Dans le cas de l'ajout à de la CBZ, chef de file du traitement des épilepsies avec crises partielles et inducteur enzymatique, l'augmentation posologique du traitement ajouté pourra a contrario être plus rapide.

6.4) Le cas des polythérapies

Dans le cadre d'une substitution en polythérapie, il peut être décidé de procéder au wash out complet du traitement à substituer avant d'ajouter le traitement de remplacement. Cela permettra de mesurer l'efficacité du traitement de base (non remplacé) et d'apprécier l'amélioration thérapeutique apportée par le nouveau traitement.

L'ajout d'un troisième anti-épileptique n'est pas souhaitable et doit constituer une exception thérapeutique.

6.5) Le retrait d'un antiépileptique

L'arrêt d'un traitement antiépileptique devra être progressif et cela afin d'éviter le syndrome de sevrage.

6.5.1) *Le retrait en monothérapie*

Cela est d'autant plus vrai qu'il s'agit d'un arrêt complet de traitement et qu'il ne faut pas compromettre cette étape importante de la vie du patient. Comme évoqué plus haut, la rémission bouscule un équilibre personnel dont le traitement constitue un pilier. Ainsi un accompagnement et un temps d'adaptation pourront être nécessaires en particulier chez les patients épileptiques de longue date.

6.5.2) *L'allègement du traitement*

Dans le cas d'un allègement du traitement pour passer d'une bithérapie à une monothérapie - cas de la grossesse par exemple - il faudra prendre en compte l'interaction cinétique entre les deux traitements.

Ainsi l'arrêt d'un inducteur comme la CBZ pourra résulter en une augmentation de la concentration plasmatique de l'antiépileptique restant qui se traduira ou non en clinique.

A contrario l'arrêt du VPA pourra entraîner une diminution de l'antiépileptique restant potentiellement à risque du point de vue du contrôle des crises.

Cependant, de nombreux cliniciens estiment qu'il faut autant que possible laisser l'antiépileptique restant à dose fixe. Cela permet en effet de fixer un paramètre du traitement afin d'avoir une meilleure lecture de l'effet imputable au retrait.

6.6) La substitution générique

Enfin, la substitution d'un princeps par un générique est particulière dans le domaine de l'épilepsie. Les anti-épileptiques ont ici un positionnement différent des autres spécialités pharmaceutiques. En effet, à l'occasion d'un courrier adressé par le directeur de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ex Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) le 25 juillet 2008 (153), les autorités sanitaires ont fait part aux pharmaciens de leur volonté d'assouplir les règles de substitution pour les antiépileptiques. Les autorités ont estimé que les particularités de la maladie épileptique, en particulier l'anxiété anticipatoire qu'elle provoque chez les patients, justifiaient une adhésion totale du patient au principe de substitution. Cette adhésion doit être encouragée par le médecin au cours d'un dialogue avec son patient, mais les réticences exprimées à cette occasion par le patient doivent en retour être prises en compte.

En conséquence, les autorités rappellent aux prescripteurs la possibilité de porter la mention « non substituable » sur leurs ordonnances, que la spécialité concernée soit un princeps ou un générique.

7) Le médicament : trait d'union entre le patient et son médecin

Neurologues et patients épileptiques entretiennent une relation singulière. Au-delà des aspects strictement épileptologiques, la consultation aborde en effet des aspects beaucoup plus personnels de la vie des patients.

L'alliance thérapeutique qui en découle est ainsi forte de la composante émotionnelle qui cimenter cette relation. A l'issue de ces échanges un projet thérapeutique sera mis en place qui viendra nourrir cette alliance.

Au cœur du projet thérapeutique, le médicament va ainsi jouer un rôle de trait d'union entre le patient et le médecin, et l'accompagnement mis en place lors de sa délivrance sera une opportunité de renforcer l'alliance thérapeutique.

Partie III :

Les traitements

L'objectif de cette partie descriptive est de proposer une relecture des monographies des molécules les plus utilisées en France en l'alimentant avec des informations clés utiles à la compréhension et à la délivrance des traitements.

Ainsi dans un premier temps un point sera fait sur l'étude SANAD, acronyme de Standard And New Antiepileptic Drug, qui a permis de mettre en perspective et de comparer les molécules couramment utilisées en clinique.

1) L'étude SANAD

Comme son nom l'indique, l'étude SANAD se propose de comparer les molécules anti-épileptiques standards avec des molécules plus récentes. Autrement dit, cette étude compare la CBZ à d'autres molécules plus récentes dans le cadre de l'épilepsie avec crises partielles – c'est le bras A de l'étude (154) -, et le VPA à d'autres molécules plus récentes dans le cadre de l'épilepsie avec crises généralisées - c'est le bras B de l'étude (155)-.

1.1) Point communs entre les deux bras de l'étude

1.1.1) Contexte

Les années 1990 ont vu l'arrivée de nombreux nouveaux anti-épileptiques ; GBP, LTG, OXC et TPM. Ces molécules ont obtenu leurs indications en monothérapie sur la base d'études de phase III classiques.

Dans le domaine de l'épilepsie les limites de ces études randomisées en double insu sont la courte durée de l'observation, le faible apport d'informations cliniquement pertinentes - doses usuelles, qualité de vie - et la totale absence de considération économique.

L'étude SANAD se propose donc de répondre à ces questions en comparant les différents anti-épileptiques sur la base d'une méthodologie plus ouverte permettant de prendre en considération des éléments de la pratique quotidienne.

1.1.2) Méthode

Une fois les critères d'exclusion écartés et les critères d'inclusion rencontrés - épilepsie nouvellement diagnostiquée selon trois modalités - le médecin s'appuie sur un processus de randomisation pour attribuer un anti-épileptique au patient. En pratique, il s'agit d'appeler un central téléphonique qui va attribuer la molécule selon 3 facteurs cliniques :

- Le centre.
- Le sexe du patient.
- L'histoire de la maladie (épilepsie jamais traitée, échec en monothérapie, décompensation).

Contrairement aux études de phase III, il n'y a pas d'insu : patients et médecins connaissent la molécule employée. Cela permet d'apporter la souplesse nécessaire au protocole pour qu'une adaptation posologique soit réalisée et que les conditions d'études se rapprochent des conditions réelles.

1.1.3) Les critères principaux

Les deux critères principaux retenus étaient :

- Le temps d'échec au traitement
- Le temps pour obtenir un an de rémission

Le temps d'échec au traitement est défini comme le temps qui sépare la randomisation de l'arrêt de la monothérapie concernée. Cet arrêt peut être causé par un contrôle insuffisant des crises ou l'apparition d'effets indésirables non supportés par le patient. Ainsi ce critère prend en considération des items d'efficacité et de tolérance.

Il est intéressant d'observer l'évolution du taux d'échec au traitement dans le temps. En effet, le taux d'échec pour cause de mauvaise tolérance va augmenter plus rapidement que le taux d'échec pour cause d'inefficacité. Il est donc important de considérer le temps d'échec au traitement sur une période suffisante pour en tirer tous les enseignements.

Le temps pour obtenir un an de rémission est un critère qui mesure plus spécifiquement le contrôle des crises. L'analyse statistique en PP semble plus adaptée pour rendre compte de l'efficacité d'une molécule donnée - en cas d'abandon du traitement avant un an d'observation le patient est considéré non répondeur sur la durée de l'étude. En revanche l'analyse en ITT permet de prendre en compte la performance des monothérapies de substitution. En effet dans cette analyse le patient est conservé et une nouvelle molécule lui est attribuée sans pour autant qu'il soit changé de groupe.

1.1.4) *Portée et limites de ce type d'approche*

Ce type d'étude en ouvert présente une rigueur méthodologique inférieure à celle des études de phase III.

Pour autant la taille des effectifs et le principe de randomisation permettent d'atteindre des seuils de significativité sur les critères principaux.

De même, ce type d'étude donne une vision plus complète et plus dynamique de la problématique de tolérance, avec des informations relatives à l'acceptabilité des effets indésirables, à leur durée dans le temps, à l'effet des adaptations posologiques sur leur devenir.

En revanche, les praticiens ne peuvent pas prendre en compte l'efficacité spécifique d'une molécule dans un syndrome donné comme par exemple la CBZ dans certaines épilepsies frontales (144).

Du point de vue des praticiens français, il est communément regretté que la CBZ utilisée soit majoritairement à libération immédiate (144).

Enfin, l'étude menée au début des années 2000 ne comprend pas le LEV qui à l'époque n'avait pas encore trouvé sa place en monothérapie.

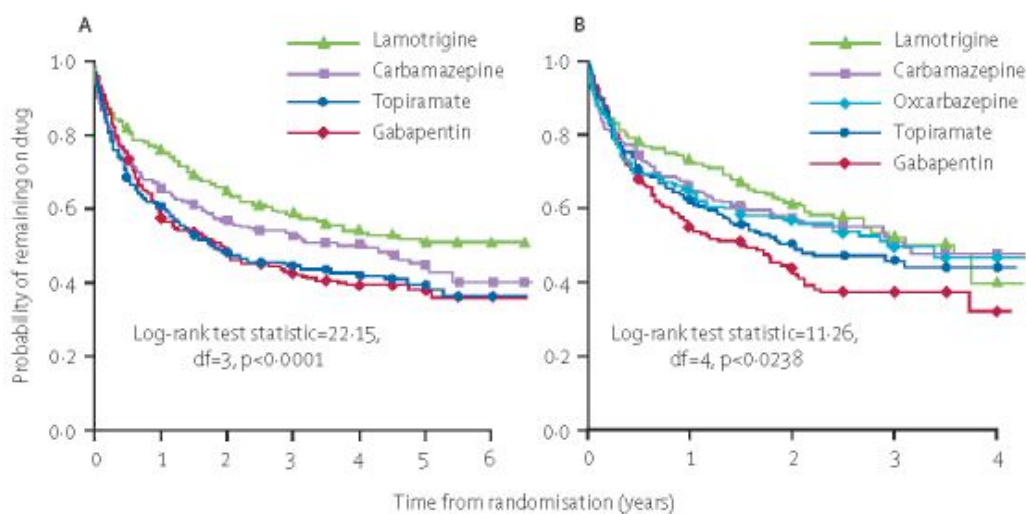
1.2) Le bras A de l'étude SANAD évaluant les anti-épileptiques en monothérapie dans l'épilepsie avec crises partielles

1.2.1) Les molécules étudiées

La CBZ constitue la molécule standard et cette étude considère que les molécules nouvelles sont la GBP, la LTG, le TPM et l'OXC. Il est à noter que l'OXC a été ajouté au protocole en 2001 et que la présentation des résultats est souvent doublée en fonction de la date de randomisation : avant 2001 sans l'OXC et après 2001 avec l'OXC.

1.2.2) Les principaux résultats

(a) Le temps d'échec au traitement



	Baseline drug			
	Carbamazepine	Gabapentin	Lamotrigine	Topiramate
Gabapentin	1.21 (0.99-1.48)	..		
Lamotrigine	0.78 (0.63-0.97)	0.65 (0.52-0.80)	..	
Topiramate	1.22 (0.99-1.49)	1.01 (0.83-1.23)	1.56 (1.26-1.93)	..
Oxcarbazepine†	1.04 (0.78-1.39)	0.75 (0.57-0.98)	1.15 (0.86-1.54)	0.90 (0.68-1.19)

Figure 13 : temps d'échec au traitement de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises partielles débutantes d'après Marson (154)

La LTG offre de meilleurs résultats que la CBZ sur le temps d'échec au traitement. La CBZ et l'OXC apparaissent intermédiaires sur cet item alors que le TPM et la GBP présentent les résultats les plus décevants.

L'analyse montre que la CBZ et le TPM sont plus souvent associés à des échecs pour cause de mauvaise tolérance. A l'inverse la GBP est d'avantage associée à des échecs pour cause de contrôle insuffisant des crises.

Menée en ITT, cette analyse bouscule l'ordre établi en suggérant que la LTG représente la monothérapie qui aura le plus de probabilité de perdurer dans le temps.

(b) Le temps pour obtenir un an de rémission

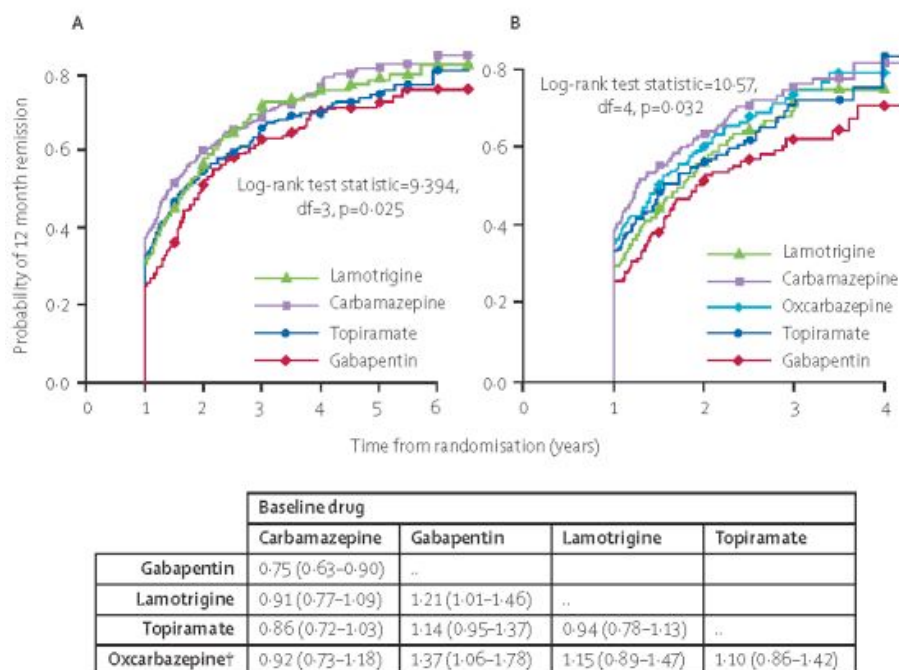


Figure 14 : temps pour obtenir un an de rémission de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises partielles débutantes d'après Marson (154)

En ITT, la CBZ a montré de meilleurs résultats que la LTG sur le délai pour obtenir une rémission de 12 mois sans cependant atteindre le seuil de significativité. Cependant lorsque l'analyse est menée en PP la CBZ et la LTG semblent identiques sur ce critère. De plus le taux de rémission à un an tend vers 50% quand l'analyse est menée en PP. L'analyse des segments dynamiques montre que les switches des nouveaux anti-épileptiques vers la CBZ sont souvent concluants, mais aussi que le switch de la CBZ vers la LTG a été le plus efficace de tous.

(c) Les données de tolérance

L'analyse des données de tolérance semble confirmer les observations cliniques des experts (77). Ainsi la LTG ressort comme la molécule la mieux tolérée, c'est-à-dire pour laquelle le nombre de patients notifiant un ou plusieurs effets indésirables est le plus faible. A l'opposé se trouve le TPM. Les effets indésirables neurologiques sont les plus fréquents et tous les anti-épileptiques sont susceptibles de les entraîner. Les effets indésirables psychiatriques sont fréquents pour tous les anti-épileptiques et pour le TPM en particulier. L'administration du TPM peut également se traduire par une perte de poids. Parmi les effets indésirables somatiques les plus fréquents sont notifiés les rashes cutanés, en particulier pour la CBZ et l'OXC. La LTG est également représentée mais dans une moindre mesure.

1.2.3) Les enseignements

Cette étude vient confirmer l'image des différentes molécules tout en bousculant la hiérarchie établie : la LTG remonte au niveau de la CBZ en qualité de monothérapie de première intention dans le traitement des épilepsies avec crises partielles.

1.3) Le bras B de l'étude SANAD évaluant les anti-épileptiques en monothérapie dans l'épilepsie avec crises généralisées

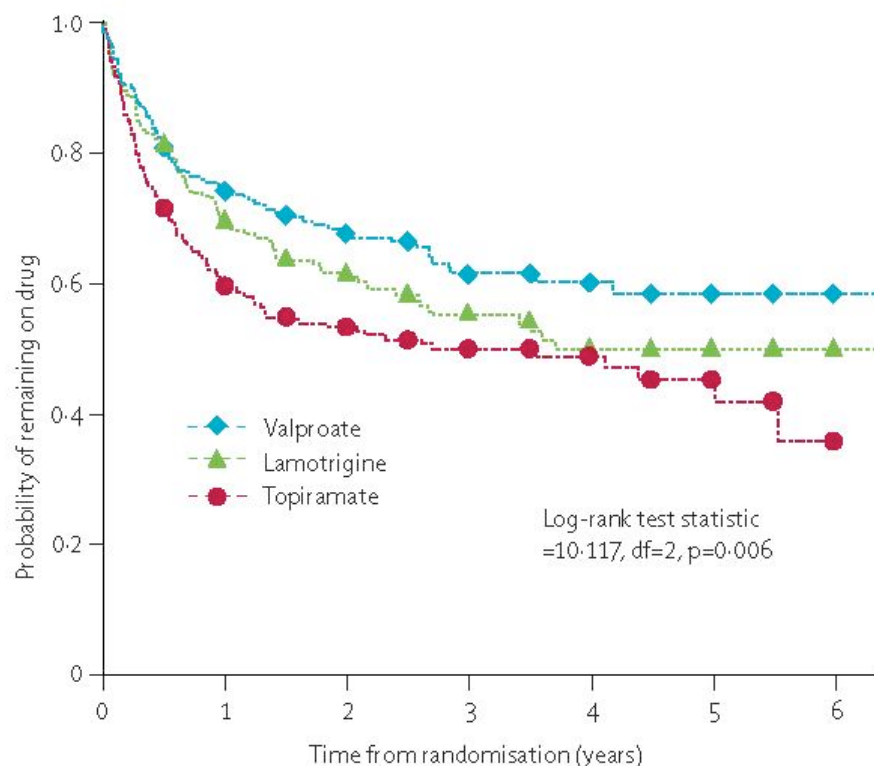
1.3.1) Les molécules étudiées

Le VPA constitue le standard pour le traitement des épilepsies avec crises généralisées, en particulier dans les EGI. Du fait de son large spectre, le VPA est également prescrit dans les épilepsies pour lesquelles il existe une incertitude diagnostic. Les deux anti-épileptiques récents possédants un large spectre qui seront comparés au VPA sont la LTG et le TPM.

Il faut cependant noter que la LTG est connue pour aggraver les myoclonies et les encéphalopathies avec pointe-onde continue du sommeil (EPOCS) - syndrome généralisé idiopathique rare.

1.3.2) Les principaux résultats

(a) Le temps d'échec au traitement



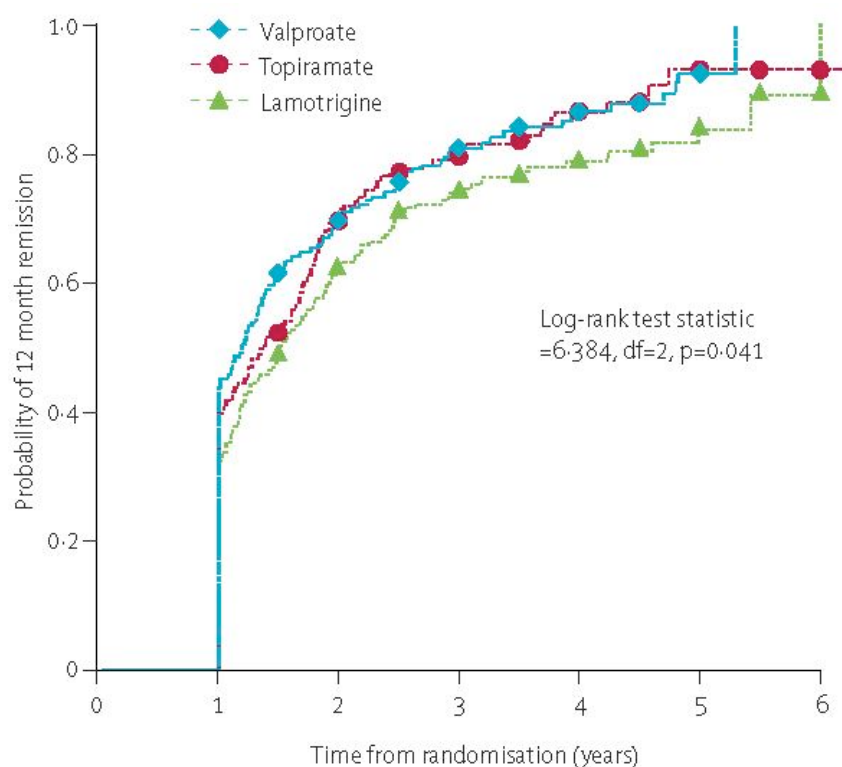
	Baseline drug	
	Valproate	Lamotrigine
Lamotrigine	1.25 (0.94-1.68)	..
Topiramate	1.57 (1.19-2.08)	1.25 (0.96-1.64)

Figure 15 : temps d'échec au traitement de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises généralisées débutantes d'après Marson (155)

En ITT, on note que le VPA reste la meilleure option sur ce critère de temps d'échec au traitement, avec une significativité obtenue versus le TPM seulement. En analysant ce résultat dans le détail, il apparaît que la LTG est la mieux tolérée et présente donc moins d'abandon précoce pour cause d'effets indésirables non supportés. A l'autre bout du spectre et en résonance avec les observations du bras A, le TPM provoque le plus d'échecs pour cause de mauvaise tolérance. En ce qui concerne la variable du contrôle des crises, le VPA se situe nettement au dessus de la LTG avec deux fois moins d'échec liés à un contrôle insuffisant des crises.

La supériorité du VPA devient même significative vis-à-vis des deux compétiteurs, le TPM mais également la LTG, quand on mène l'analyse spécifiquement sur les patients présentant une EGI.

(b) Le temps pour obtenir un an de rémission



	Baseline drug	
	Valproate	Lamotrigine
Lamotrigine	0.76 (0.62–0.94)	..
Topiramate	1.93 (0.76–1.15)	1.23 (0.99–1.51)

Figure 16 : temps pour obtenir un an de rémission de différents anti-épileptiques utilisés en pratique courante dans les épilepsies avec crises généralisées débutantes d'après Marson (155)

L'analyse menée en ITT montre que le VPA est significativement meilleur sur cet item d'efficacité que la LTG. Quand l'analyse est conduite en PP alors le VPA montre également une amélioration significative par rapport au TPM. La clé de compréhension se trouve dans l'analyse de segments dynamiques avec un grand nombre de switch du TPM vers le VPA qui se sont montrés concluants.

(c) La tolérance

L'étude de la tolérance recoupe les informations du bras A. On notera que le VPA est associé à une augmentation du poids, que le TPM est associé à des effets psychiatriques, que la LTG est associée à des rashes.

1.3.3) Les enseignements

La place du VPA se trouve confortée comme monothérapie de premier choix dans le traitement des EGI. La LTG semble moins efficace que le TPM mais mieux tolérée. D'autres considérations comme la possibilité d'une grossesse seront prises en compte en pratique courante.

1.4) Autres types d'études

SANAD a permis de confirmer et de nuancer les opinions d'experts sur la base d'épilepsies débutantes.

Costa et al ont quant à eux publié une méta-analyse s'appuyant sur les études de phase III conduites dans les épilepsies réfractaires (156). L'intérêt de cette étude est aussi d'élargir la comparaison à nombre d'anti-épileptiques plus récents.

Les résultats sont basés sur des comparaisons indirectes et doivent être interprétés avec précaution.

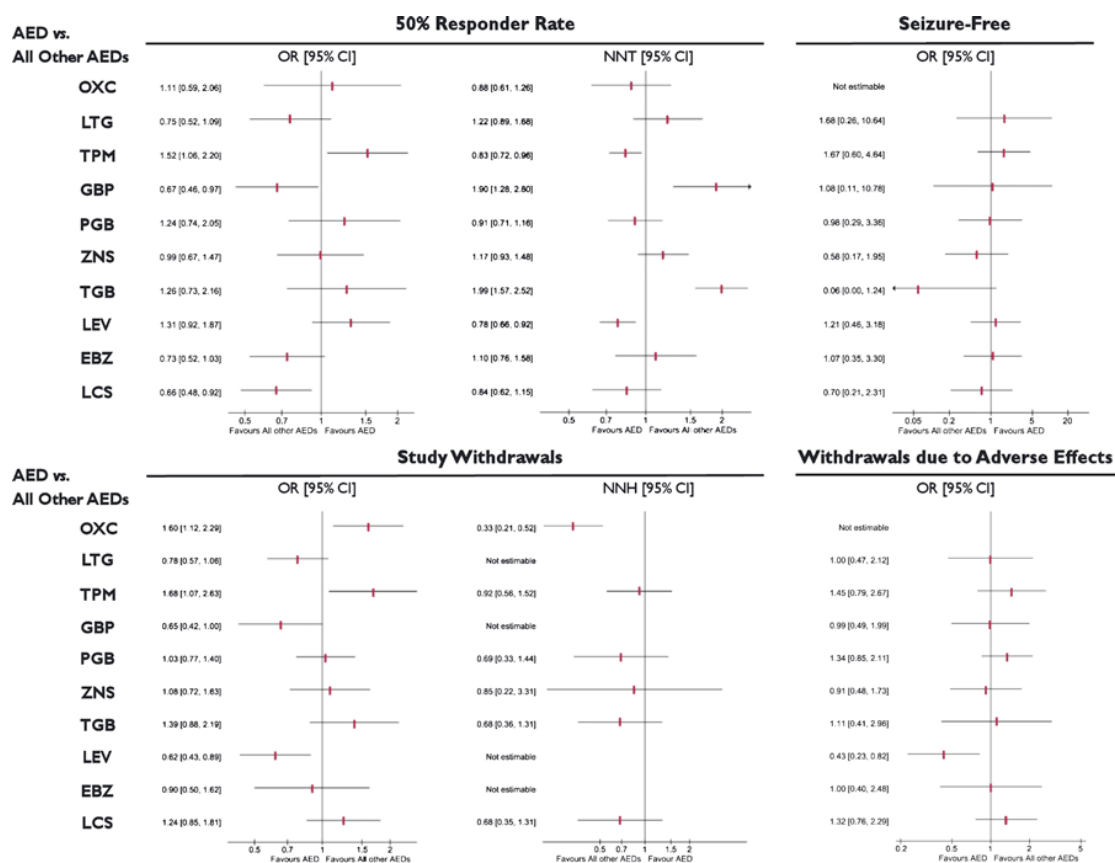


Figure 17 : comparaison indirecte des anti-épileptiques sur la base de leur études de phase III dans les épilepsies partielles réfractaires selon Costa (156)

2) Les anti-épileptiques de première intention

Dans cette catégorie, nous distinguerons 2 anti-épileptiques dits de première génération, la CBZ (TÉGRÉTOL[®]) et le VPA (DÉPAKINE[®]), et 2 anti-épileptiques dits de deuxième génération, la lamotrigine (LAMICTAL[®]) et le levetiracetam (KEPPRA[®]).

La distinction entre anti-épileptiques de première et deuxième génération repose classiquement sur des critères de date de commercialisation et des arguments cinétiques. Les premiers cités sont plus anciens et sont pourvoyeurs de fortes interactions cinétiques. Les seconds cités sont plus récents, ne présentent peu ou pas d'effets cinétiques et sont donc plus simples d'utilisation.

Ce travail propose de faire une revue systématique de ces molécules de première intention dans l'épilepsie, en rappelant pour chacune d'elle:

- Leur indication.
- Leur structure et propriétés pharmacologiques.
- Leur place dans la stratégie thérapeutique.
- Leurs caractéristiques cinétiques.
- Leurs effets indésirables.
- Leurs contre-indications.
- Leur statut vis-à-vis de la femme enceinte et allaitante.
- Leur posologie et suivi thérapeutiques.
- Leurs présentations et leurs formes pharmaceutiques.

2.1) La carbamazépine - CBZ - TÉGRÉTOL[®]

2.1.1) Indications thérapeutiques (157)

La CBZ peut être utilisée comme anti-épileptique :

- Chez l'adulte soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et le traitement des crises tonico-cloniques dans les épilepsies généralisées.
- Chez l'enfant dans les mêmes indications.

La CBZ présente également des indications dans le domaine de la psychiatrie comme normo-thymique dans les indications suivantes :

- Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.
- Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque

Comme de nombreux anti-épileptiques, la CBZ a également montré une efficacité dans le traitement de douleurs d'origines neurologiques et présente les indications suivantes :

- Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.
- Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

2.1.2) Structure et propriétés pharmacologiques

La CBZ est un dérivé des carboxamides ($R-CO-NR'R$) et possède une structure proche des antidépresseurs tricycliques.

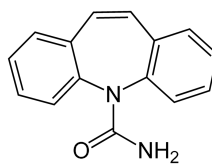


Figure 18 : formule développée de la CBZ

C'est une structure aromatique, ce qui favoriserait l'apparition d'effets idiosyncrasiques en particulier cutanés.

Sa principale activité résulterait de l'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendant. Cette inhibition impliquerait 3 sous-mécanismes :

- Inhibition de la conductance sodique limitant la dépolarisation.
- Hyperpolarisation du neurone impliquant possiblement le gradient potassique.
- Augmentation du temps d'inactivation du canal sodique limitant ainsi la probabilité de dépolarisation à haute fréquence.

De plus, il a été montré une augmentation de la concentration en sérotonine synaptique sous l'effet de la CBZ, et cela pourrait expliquer ses effets normothymiques (105).

2.1.3) Place dans la stratégie thérapeutique

La CBZ et la LTG sont les chefs de file des anti-épileptiques pour le traitement des épilepsies avec crises partielles (154). La CBZ semble devancer les autres molécules sur le contrôle des crises. En revanche, la LTG semble mieux tolérée.

La CBZ possède un spectre étroit, c'est-à-dire qu'elle peut aggraver un certain nombre de crises généralisées, en particulier les absences et les crises myocloniques, mais pas les crises tonico-cloniques sur lesquelles elle est efficace. La CBZ et l'OXC possèdent une efficacité particulière sur certaines épilepsies frontales (144) (158).

2.1.4) Caractéristiques cinétiques

(a) CBZ à libération immédiate et CBZ à libération prolongée (LP)

Grâce à la formulation à libération prolongée, la CBZ LP peut être utilisée en deux prises quotidiennes là où la forme simple peut nécessiter trois prises (157).

Certains auteurs prêtent une meilleure tolérance à la forme à libération prolongée (159) mais ces données sont discutées (160).

(b) La CBZ ; un puissant inducteur enzymatique

Comme les autres inducteurs enzymatiques, l'induction induite par la CBZ n'est pas spécifique d'un seul cytochrome mais concernerait au premier rang les cytochromes de la famille 2C et 3A.

Dans son dossier « interactions médicamenteuses et cytochromes » (161), l'ANSM retient d'ailleurs la CBZ comme un inducteur majeur. De nombreux médicaments peuvent voir leur concentration baissée du fait de son action.

De ce fait, l'association de la CBZ est formellement contre-indiquée avec le télaprévir (INCIVO®) utilisé dans le traitement de l'hépatite C et avec le voriconazole (VFEND®) qui est un antifongique triazolé utilisé en cas d'échec du fluconazole (TRIFLUCAN®).

L'utilisation de la CBZ est déconseillée avec les traitements suivants car elle peut provoquer une diminution de leur efficacité par augmentation de leur catabolisme:

- Psychiatrie : risque d'inefficacité par diminution des concentrations de la miansérine (ATHYMIL[®]), de la sertraline (ZOLOFT[®]), du millepertuis mais aussi avec la clozapine (LEPONEX[®]) du fait du risque de majoration des effets hématologiques et le lithium (THERALITHE[®]) du fait de l'augmentation possible de ces effets neurologiques comme les troubles cérébelleux et la confusion.
- Infectiologie : le boceprevir (VICTRELIS[®]), le praziquantel (BILTRICIDE[®]), la télithromycine (KETEK[®]).
- Cardiologie : le bosentan (TRACLEER[®]) indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire, le dronaderone (MULTAQ[®]), la nimodipine (NIMOTOP[®]), la simvastatine (ZOCOR[®]), la ranozaline (LATIXA[®])
- Hémostase : le dabigatran (PRADAXA[®]).
- Algologie : le fentanyl (DUROGESIC[®]), le tramadol (TOPALGIC[®])
- Cancérologie : les inhibiteurs des tyrosines kinase (les tinib et le zactima), l'aprepitant (EMEND[®]), le verumafenib (ZELBORAF[®]).
- Maladies génétiques : l'ivacaftor (KALYDECO[®]).
- Gynécologie : ulipristal (ELLAONE[®]), les contraceptions progestatives et estroprogestatives.

(c) La CBZ ; une cible pour les inhibiteurs enzymatiques

Si la CBZ induit le métabolisme de nombreux médicaments, elle est elle-même sensible à l'effet des autres traitements sur son métabolisme. Elle est ainsi déconseillée avec l'érythromycine per os à laquelle on préférera un autre macrolide (sauf traitement de la légionellose) et avec l'isoniazide (RIMIFON[®]) du fait de la possible augmentation sa concentration consécutive à l'action de ces puissants inhibiteurs enzymatiques.

L'utilisation de la cimétidine (TAGAMET[®]) à plus de 800 mg/j provoque également une interaction du même type qui est reportée au chapitre association nécessitant une précaution d'emploi du RCP.

(d) La CBZ en association à d'autres antiépileptiques

L'association de la CBZ avec d'autres antiépileptiques est courante dans le cadre de l'épilepsie partielle.

Ainsi son association avec le VPA, le STP et la LTG peut provoquer une augmentation de la concentration de CBZ accompagnée d'une apparition d'effets neurologiques comme les vertiges, l'ataxie, la diplopie. Il est à noter que dans le cas du VPA.

La CBZ provoque à son tour une diminution de la concentration du VPA, mais aussi du TPM, du ZNS, de la TGB et de l'ETX.

2.1.5) Effets indésirables

(a) Les effets cutanés

Parmi les effets indésirables très rares de la CBZ on trouve les NETs qui regroupent les syndromes de Lyell ainsi que des Syndromes Steven Johnson (SJS). Ceux-ci apparaissent le plus souvent à l'introduction du traitement. Ces syndromes peuvent être mortels et il est très important que les patients soient informés des signes précoces qui y sont associés. Il faut ici préciser que les meilleurs résultats pour la prise en charge de ces effets indésirables graves ont été observés lorsque l'arrêt du traitement en cause a été rapide. Ainsi en présence de boutons au centre rougeâtre ou de plaques circulaires au centre desquels se trouve une cloque, le patient doit immédiatement arrêter son traitement et prévenir son médecin. Les signes associés sont des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux ainsi que des conjonctivites. Un syndrome pseudo-grippal accompagne souvent ces éruptions cutanées.

Afin de prévenir la fréquence de cet effet, un dépistage génétique de l'allèle HLA-B1502 est recommandé, en particulier chez les populations thaïlandaises et chinoises Han où la prévalence de cette allèle est importante (environ 10%). En effet est associé à cet allèle une majoration du risque d'apparition des NETs. Un test positif signant la présence de cet allèle n'est pas une contre-indication formelle à l'utilisation de la CBZ mais constitue une restriction majeure à son choix.

Dans le bras A de l'étude SANAD, 21% des échecs au traitement sont imputés à l'apparition d'un problème cutané (154), ce qui montre la prudence des prescripteurs quand apparaît un problème cutané sous CBZ.

Ces effets seront à distinguer des réactions allergiques cutanées qui prennent la forme d'un érythème prurigineux banale, sans fièvre et sans signes associés. Ce type d'effet non grave dépend de la dose et disparaît généralement en quelques jours, soit spontanément, soit après une diminution posologique transitoire.

La CBZ peut entraîner des réactions d'hypersensibilité au médicament principalement représenté par le syndrome DRESS. Les systèmes sujets à ces réactions d'hypersensibilité seront la peau, le foie, le système érythropoïétique et le système lymphatique, isolément ou en combinaison variable. L'arrêt du traitement s'impose.

(b) Les effets hépatiques

La CBZ peut induire dans de rares cas des hépatites (confère DRESS). Un bilan hépatique et un hémogramme seront donc réalisés avant l'introduction du traitement, puis toute les semaines le premier mois de traitement et devant tout signe clinique d'appel.

Il est à noter que la CBZ augmente les gammaglutamyltranspeptidases du fait de son action inductrice des cytochromes, cependant cette augmentation est sans incidence clinique. Plus rarement les taux de transaminases pourront également être augmentés.

La CBZ est contre-indiquée chez les sujets présentant des antécédents de porphyrie hépatique, probablement par le biais de son mécanisme inducteur qui résulterait en une déplétion du pool d'hème régulateur et une levée du rétrocontrôle par l'ALA synthétase.

(c) Les effets psychiatriques

Si le RCP mentionne le risque suicidaire avec la CBZ au même titre qu'il le fait avec tous les autres anti-épileptiques, il faut comprendre que cette allégation procède d'une démarche juridique et réglementaire.

Bien entendu tout patient doit faire l'objet de précaution soigneuse concernant ce risque. Cependant il apparaît que la CBZ et ses propriétés normo-thymiques semble plus adaptée que d'autres anti-épileptiques (TPM, LEV) vis-à-vis de ce risque.

(d) Les effets endocriniens

La CBZ entraîne fréquemment une prise de poids qui peut être très mal vécue par le patient. Par un mécanisme faisant intervenir une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, la CBZ peut également favoriser une hyponatrémie qui sera à prendre en compte en particulier lorsque le patient présentera une hypertension essentielle qui nécessitera un traitement par un diurétique thiazidique. L'association aux IRSS, à la desmopressine et à l'ESL renforce de risque.

(e) Les effets neurologiques

Comme tous les anti-épileptiques, la CBZ peut très fréquemment entraîner des effets indésirables tels que les vertiges, l'ataxie, la somnolence ou la fatigue. Elle peut également entraîner fréquemment des céphalées, des troubles visuels comme une diplopie ou des troubles de l'accommodation.

Il est à noter que certains effets peuvent être transitoires (vertiges, diplopie, troubles de l'accommodation) quand ils correspondent à une instauration de traitement ou qu'ils signent une dose trop élevée. Une baisse posologique ou un ralentissement de la titration peuvent alors améliorer l'état du patient.

A contrario, certains effets comme la somnolence et la fatigue sont des conséquences directes de l'action du médicament sur les neurones et il s'agira alors pour les patients de les envisager sur le long terme. Du fait de son mécanisme d'action essentiellement centré sur les VGSCs, la CBZ entraînera moins de fatigue que les gabamimétiques et le LEV (162).

(f) Les effets hématologiques

Des leucopénies sont très fréquemment rencontrées. Des thrombocytopénies et de l'hyperéosinophilie sont également fréquemment rencontrées.

(g) Les effets au niveau cardiaque

La CBZ est contre-indiquée dans les cas de bloc auriculo-ventriculaire (BAV). C'est le cas de nombreux médicaments inhibiteurs sodiques dont il faut rappeler qu'ils peuvent également être utilisés comme anti-arythmique. La CBZ possède en outre un potentiel hyponatrémiant qui vient renforcer ce risque.

(h) Les effets gastro-intestinaux

Des nausées et des vomissements sont très fréquemment rapportés. Ils peuvent être transitoires et liés à l'introduction du traitement et il faut donc encourager le patient à continuer son traitement dans ce cadre. On peut ici évoquer l'hypothèse d'un effet anesthésiant des inhibiteurs des canaux sodiques qui pourrait être à l'origine de pesanteurs gastriques à l'origine de ces troubles.

Il est également fréquemment mentionné des effets positifs sur la sécheresse buccale qui rappellent certaines hypothèses avancées mettant en jeu des interactions CBZ - récepteurs nicotinique dans l'efficacité de la CBZ dans certaines épilepsies frontales (158).

Enfin, certaines spécialités à base de CBZ possèdent du sorbitol en excipient et il faudra donc les éviter chez les sujets intolérants au fructose.

2.1.6) Les contre-indications

- Bloc auriculoventriculaire.
- Hypersensibilité connue à la CBZ ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'hypoplasie médullaire.
- Antécédents de porphyrie hépatique (exemple : porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, porphyrie cutanée tardive).
- Télaprévir et voriconazole.

2.1.7) La grossesse et l'allaitement

La CBZ présente un risque fœtotoxique et entraîne un risque de malformations 2 à 3 fois supérieur à celui de la population normale. Un effet couramment décrit est une anomalie de formation du tube neural, en particulier le risque de spina bifida, qui pourra être diagnostiqué à l'échographie de la 16^{ème} semaine d'aménorrhée et fera proposer une interruption thérapeutique de grossesse.

Certaines publications suggèrent cependant que la tératogénécité de la CBZ se limiterait aux anomalies du tube neural et serait globalement inférieure aux autres anti-épileptiques (163). La CBZ figure d'ailleurs en bonne position dans les recommandations de l'American Neurology Society (ANS) sur le traitement de la femme enceinte (136).

Les informations données par le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) sont plus prudentes et il est conseillé d'opter pour un autre anti-épileptique qui sera la LTG. En cas de grossesse sous CBZ les nouveaux-nés devront se voir administrés en salle de travail de la vitamine K1 pour prévenir tout risque hémorragique (164).

L'allaitement est déconseillé (164).

2.1.8) Posologie et suivi thérapeutique

La posologie moyenne de la carbamazépine est située entre :

- 10 et 15 mg/kg/j chez l'adulte répartie en 2 ou 3 prises (formes LP).
- 10 et 20 mg/kg/j chez l'enfant répartie en 2 ou 3 prises (formes LP).

Ainsi des ordonnances entre 600 mg et 1,2g de CBZ seront les valeurs repères que le pharmacien devra avoir en tête au moment d'opérer la délivrance. L'usage est de commencer le traitement par une dose de 200 mg quotidienne répartie en 2 prises, puis de monter la posologie par palier de 200 mg à intervalle régulier d'une semaine.

L'intérêt du dosage sanguin de CBZ n'est pas avéré en première intention mais peut constituer une aide à la mise en place du traitement. Il existe en effet une faible corrélation entre la dose administrée et la dose plasmatique qui peut rendre peu prévisible l'introduction du traitement. En revanche il existe une zone thérapeutique mesurée par le dosage sanguin de la CBZ. Cette zone thérapeutique oscille entre 6 et 12 mg/l en monothérapie et entre 4 et 8 mg/l en polythérapie. Au delà de ces valeurs, la zone toxique est atteinte. Ainsi la mesure des taux sanguins de CBZ à chaque palier de dose pourra aider à établir la posologie efficace, c'est la notion de titration (151).

De même le dosage sanguin peut être utile pour les patients pour lesquels on suspecte un déficit d'observance ou pour une adaptation posologique au cours des premiers mois de grossesse.

2.1.9) Présentations et formes pharmaceutiques

La CBZ propose une gamme de formes sèches en comprimés sécables de 200 mg et 400 mg, déclinées en formes à libération immédiate et formes à libération prolongée.

TÉGRÉTOL[®] et son générique Novartis proposent également une suspension buvable à 20mg/ml très utile en pédiatrie. Dans ce cadre la prescription doit être rédigée en ml et il appartiendra au pharmacien d'insister auprès des parents sur le fait de bien lire la prescription, d'utiliser la pipette adaptée et d'éviter toute confusion avec d'autres formes pédiatriques où les pipettes sont graduées en équivalent-poids.

2.2) L'acide valproïque / valproate de sodium – VPA – DÉPAKINE®, DÉPAKINE CHRONO® ET MICROPARKINE LP®

2.2.1) Indications thérapeutiques (165)

Le VPA peut être utilisé :

- Chez l'adulte dans le traitement des épilepsies avec crises généralisées de type cloniques, toniques, tonico-clonique, absences, myocloniques, atoniques et pour les syndromes de Lennox-Gastaut et dans le traitement des épilepsies avec crises partielles présentant ou non des généralisations secondaires.
- Chez l'enfant dans les mêmes indications et en prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles.

Sous le nom de marque DÉPAKOTE® et DEPAMIDE®, des analogues du VPA possèdent une indication dans le traitement des troubles bipolaires. De la même façon que la CBZ et la LTG, le VPA fait partie des anti-épileptiques normo-thymiques.

2.2.2) Structure et propriétés pharmacologiques

Le VPA se constitue d'une chaîne carbonée saturée non aromatique et d'une fonction acide. Il se trouve ainsi en équilibre entre sa forme acide et sa forme basique.

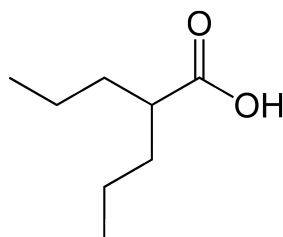


Figure 19 : formule développée du VPA

Le mécanisme d'action attribué au VPA est incertain (43). Il se composerait de plusieurs composantes dont :

- Une inhibition gabaergique localisée.
- Une action d'inhibition des canaux calciques de type T.
- Un effet inhibiteur des récepteurs au NMDA.
- Un effet inhibiteur des VGSCs.

Des hypothèses sérotoninergiques sont avancées pour expliquer les propriétés normothymiques du VPA (105).

2.2.3) Place dans la stratégie thérapeutique

Le VPA est la molécule de référence dans le traitement des EGI et des épilepsies pour lesquelles il existe une incertitude diagnostic. Le VPA présente un spectre d'action large et une efficacité supérieure à la LTG et au TPM sur le contrôle des crises généralisées. Le VPA provoque moins d'échec thérapeutique, en particulier à l'instauration du traitement, que le TPM. En revanche il apparaît moins bien toléré que la LTG (155).

Comme évoqué plus haut, les praticiens prendront également en compte des éléments de terrain et de pathologie associées dans leur choix thérapeutique (30) (77).

Ainsi le VPA représente la monothérapie de choix chez le jeune homme présentant une EGI. Il présente en effet l'avantage d'un spectre d'action très large avec une efficacité étendue aux crises myocloniques et aux absences. Le choix de l'homme permet d'éviter les problèmes liés

à la grossesse. Les effets neurologiques qui apparaissent à l'introduction du traitement incitent à choisir un profil de patients qui tolère bien les médicaments. Ce profil est traditionnellement associé à l'homme jeune mais il conviendra bien entendu pour le praticien d'évaluer cette variable sur une base individuelle.

2.2.4) *Caractéristiques cinétiques*

(a) Acide valproïque, valproate de sodium, formes à libération immédiates et formes à libération prolongée

La forme active du médicament est l'acide valproïque. Celui-ci est mis en galénique sous la forme de son sel de sodium ; le valproate de sodium.

A côté des formes à libération immédiate qui nécessitent 2 à 3 prises, il existe des formes à libération prolongée (DÉPAKINE CHRONO[®]/MICROPAKINE LP[®]) en une prise par jour pour les patients ayant une épilepsie stabilisée (165) (166). Ces formes à libération prolongée qui associent de l'acide valproïque et du valproate de sodium dans une galénique moins soluble, permettent de limiter les variations de la teneur en principe actif au cours du nycthémère.

(b) Le VPA ; un inhibiteur enzymatique connu

Le VPA inhibe le cytochrome 2C9 et peut donc potentiellement augmenter la concentration de médicaments catabolisés à ce niveau. D'après le tableau réalisé par l'ANSM dans son dossier « interactions médicamenteuses et cytochromes » (161), aucun médicament à marge thérapeutique étroite n'est associé à ce cytochrome, ce qui réduit le risque d'interaction grave par augmentation de la concentration d'un médicament utilisé dans le cadre d'une comorbidité.

Cependant, l'effet inhibiteur de l'acide valproïque devra être pris en compte dans le cas de l'association à la nimodipine (NIMOTOP[®]) avec une majoration possible de ses effets hypotenseurs.

(c) Le VPA ; une cible pour les inducteurs enzymatiques

Si les effets inhibiteurs du VPA ont une conséquence clinique relativement faible sur le traitement d'autres pathologies, la réciproque n'est pas vraie. En effet, sont formellement contre-indiquées la prescription et la délivrance de spécialités contenant :

- De la Mefloquine (LARIAM[®]), traitement antipaludique de référence utilisé en chimioprophylaxie de cette infection. La méfloquine agit à deux niveaux ; d'une part en diminuant la concentration de VPA, d'autre part en abaissant le seuil épileptogène.
- Du Millepertuis (HYPERICUM PERFORATUM ou SAINT JONH'S WORT) présent dans de nombreuses spécialités en vente libre pour le traitement des dépressions légères à modérée.

De même, sont déconseillées la prescription et la délivrance de spécialités contenant des pénèmes, c'est-à-dire des bêta-lactamines insaturées utilisées en dernier recours, par voie parentérale, dans le cadre d'une prescription hospitalière. Du fait de leur propriétés inductrices, elles peuvent rendre le VPA quasiment indétectable dans le sang.

Parmi ces pénèmes on dénombre :

- Le Méropénème (MERONEM[®]) utilisé dans les infections par *Pseudomonas Aeruginosa* et/ou *Burkholderia Cepacia* associées à la mucoviscidose. Ce médicament peut être mis à disposition en ville mais doit faire l'objet d'une prescription hospitalière.
- L'Imipénème (commercialisé en association avec la Cilastamine sous le nom de TIENAM[®]) utilisé dans les infections nosocomiales et dans l'infection pulmonaire à

Pseudomonas Aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose. Ce médicament peut être mis à disposition en ville mais doit faire l'objet d'une prescription hospitalière.

- L'Ertapénème (INVANZ®) utilisé dans les péritonites nosocomiales, et éventuellement dans les pneumonies communautaires et les salpingytes aiguës qui mettraient en jeu des *Pseudomonas*, *Acinobacter* ou Entérocoques résistants.
- Le Doripénème (DORIBAX®) utilisé dans les pneumonies nosocomiales et éventuellement dans le cas d'infections abdominales ou urinaires compliquées.

Enfin, doivent faire l'objet de précautions d'emploi les associations du VPA avec :

- L'Aztreonam (AZACTAM®) de la famille des monobactams, très proches des pénèmes dans la structure (dérivé des céphalosporines) mais actives seulement sur les bactéries à germe négatif. Ce médicament est sorti de la réserve hospitalière et peut être donné en ville essentiellement chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de germes multirésistants, en particulier *Pseudomonas Aeruginosa*. Ce médicament nécessite une prescription hospitalière mais peut être donné d'emblée en ville.
- La Rifampicine (RIFADINE®), inducteur enzymatique connu pouvant donc conduire à une diminution de l'efficacité du VPA par diminution de sa concentration sanguine.

(d) Le VPA en association à d'autres antiépileptiques

Les effets inhibiteurs du VPA se manifestent principalement avec les autres antiépileptiques. La CBZ peut voir sa concentration plasmatique augmentée avec de signes possibles de surdosage. Le PB et par extension la primidone (PRD) sont aussi augmentées et il faut en réduire la dose dès les premiers signes de sédation.

Pour les molécules utilisées à l'hôpital, il faut noter que la PHT et par extension la fosphénytoïne (PRODILANTIN®) peuvent aussi voir leur concentration plasmatique augmentée en association avec le VPA.

Pour toutes ces molécules, il est recommandé une surveillance clinique étroite, en particulier à l'instauration du traitement. Des dosages plasmatiques et une adaptation posologique des deux molécules peuvent être indiqués. En effet, il faut ici noter que le VPA est lui-même sujet à des diminutions de concentration sous l'effet inducteur des molécules précitées.

En association au FBM, en particulier dans les syndromes de Lennox-Gastaut, le VPA peut voir sa concentration plasmatique augmentée par un mécanisme indépendant des effets sur les cytochromes. Ici, c'est l'effet du FBM sur la clairance du VPA qui est responsable de la hausse de concentration. Il faut noter que le VPA a également un effet négatif sur la clairance du FBM.

En association avec le TPM, des précautions d'emploi doivent être prises. Le VPA peut en effet entraîner dans cette association une hyperammonionémie et une encéphalite.

(e) VPA et LTG : une association synergique à haut risque toxique

L'association entre le VPA et la LTG doit faire l'objet d'une attention particulière. En effet, cette association est le siège d'une double interaction ; cinétique d'une part et pharmacologique d'autre part.

Au niveau cinétique, il y a une inhibition de la clairance de la LTG par le VPA et majoration du risque cutané (43). De même, cette association est à proscrire du fait du risque tératogène majoré (137).

Au niveau pharmacologique, il est considéré que l'association VPA – LTG est la seule qui montre une réelle synergie mettant en jeu les mécanismes d'action de ces molécules (167). Non dénuée de risque, cette association semble cependant séduisante d'autant plus qu'elle implique deux molécules de référence à large spectre.

De plus cette association peut également, dans les mains de spécialistes, être détournée pour conduire des allègements de traitements vers une monothérapie à la LTG (168).

2.2.5) Effets indésirables

(a) Les effets hépatiques

Le VPA a montré une toxicité hépatique qui exceptionnellement s'est montrée mortelle. Cet effet oblige à respecter des précautions d'emploi strictes.

Tout d'abord, il faut limiter tant que possible la prescription de VPA aux populations pédiatriques âgées de moins de 3 ans. Dans cette population, il est recommandé de privilégier une monothérapie. Au delà de 3 ans, l'incidence de cet effet diminue progressivement avec l'âge.

En deuxième lieu, il est nécessaire d'observer un suivi clinique et biologique renforcé pendant les 6 premiers mois de traitement, les atteintes hépatiques s'observant le plus souvent entre la 2e et la 12e semaine suivant la mise en place du traitement.

En ce qui concerne les signes cliniques, deux types de signes d'appel précèdent l'ictère et doivent être connus des patients. D'une part des signes généraux combinent une fatigue soudaine, une perte d'appétit, un abattement, un gonflement des jambes, un malaise général. D'autre part des signes neurologiques qui consistent en une réapparition des crises consécutive au désordre métabolique causé par la cytolyse des cellules hépatiques. La phase ictéreuse sera quant à elle associée à de fortes nausées et à des maux de ventre importants.

En ce qui concerne les signes biologiques, un examen hématologique complet sera préconisé avant le traitement et périodiquement pendant les 6 mois suivant son introduction. Cet examen comprendra entre autre un test reflétant la synthèse protéique et en particulier le TP (Taux de Prothrombine). Le TP pourra éventuellement être corroboré par une recherche de la diminution du fibrinogène et des facteurs de coagulation. Une investigation des marqueurs de la cytolyse hépatique comme l'augmentation de la bilirubine et des transaminases pourra également être conduite.

Il faut également noter que le foie peut être le siège d'une interaction entre l'acide acétyl-salicylique (AAS) et le VPA. En effet l'AAS pourrait entraîner une diminution de la bêta-oxydation du VPA, ainsi qu'un déplacement de ses sites de liaison aux protéines. Il en résulte une augmentation de la fraction libre du VPA et une toxicité liée (169).

De plus, le VPA inhibe l'agrégation plaquettaire et renforce ainsi l'action de l'AAS, avec en particulier un effet sur la phase II de la coagulation médié par une diminution du fibrinogène et du facteur VII. Le risque de saignement est ainsi augmenté. L'association de l'AAS et du VPA, sans être formellement contre-indiquée, est donc fortement déconseillée, en particulier chez le jeune enfant.

(b) Les effets pancréatiques

Les effets pancréatiques comportent des pancréatites graves dont les conditions de survenue apparaissent proches des hépatites, c'est-à-dire préférentiellement chez le jeune enfant traité en polythérapie pour une épilepsie sévère comportant des lésions cérébrales. A la différence des effets hépatiques, les pancréatites peuvent survenir quelques soient l'ancienneté du traitement.

Les patients doivent donc être informés des signes de pancréatites, qui prennent la forme d'un syndrome abdominal aigu douloureux ou de manifestations digestives comme des nausées/vomissement et/ou anorexie.

En cas de suspicion de pancréatite, un dosage des enzymes pancréatiques sera réalisé et le traitement devra être interrompu.

(c) Les effets hématologiques et du système lymphatique

Le VPA provoque généralement une thrombopénie dose-dépendante. Celle-ci est le plus souvent sans retentissement clinique. Dans ce cas, l'objectif sera d'élever à un niveau normal le taux de plaquettes en procédant à une diminution de la dose de VPA.

Le VPA présente également un effet inhibiteur sur la deuxième phase (diminution du fibrinogène) de la coagulation pouvant conduire à une augmentation du temps de saignement qui sera le plus souvent sans incidence clinique. Cela conduira cependant à des précautions d'emploi en particulier avec l'AAS (confère chapitre précédent). La Zidovudine (AZT) (RETROVIR®) peut voir ses effets hématologiques (anémie, neutropénie) majorée en présence de VPA.

(d) Les effets métaboliques

Des prises de poids importantes ont fréquemment été observées. En plus de ses conséquences cliniques (retentissement cardio-vasculaire et syndrome de ovaires polykistiques), cet effet doit être pris en compte du point de vue du vécu du patient. En effet, cette dépréciation de l'image de soi représente un facteur de vulnérabilité qui participe à entretenir le mécanisme de chronicisation de la maladie.

Une hyperammonionémie isolée et modérée sans modification des tests biologiques hépatiques est fréquemment observée, surtout en polythérapie. Celle ci n'est pas une indication à l'arrêt du traitement. Une vigilance doit cependant être observée car de rares cas de comas consécutifs à l'hyperammonionémie ont été décrits. L'association au TPM doit faire l'objet d'une précaution renforcée, en particulier en début de traitement.

(e) Les effets neurologiques

Sont fréquemment observés des tremblements fins d'attitude et une sédation. Ces effets sont dose-dépendants et/ou passagers. Par leur prévalence importante, les effets neurologiques conditionnent souvent l'évolution du traitement, l'équation thérapeutique consistant alors à trouver un bon équilibre entre une efficacité antiépileptique et une tolérance neurologique satisfaisante.

De façon beaucoup plus rare ont été observés des troubles cognitifs difficiles à diagnostiquer car ils présentent une installation progressive et insidieuse.

De même sont décrits de rares cas d'états stuporeux associés ou non à une recrudescence des crises. Ces manifestations sont décrites dans le cadre de polythérapies, plus particulièrement en association avec le TPM et le PB.

(f) Les effets sur la peau et le tissus sous-cutanée

Le VPA peut entraîner une chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante et cet effet doit donc être pris en compte du point de vue du vécu du patient.

(g) Les effets gastro-intestinaux

En début de traitement, des troubles digestifs comme les nausées, diarrhées, vomissement et gastralgie peuvent être observés mais cèdent spontanément au bout de quelques jours sans arrêt du traitement. Les patients doivent donc être rassurés quand ces effets se produisent et leur caractère transitoire doit être mis en avant afin de promouvoir une bonne observance du traitement.

(h) Les effets sur le système immunitaire

Il a été décrit des cas exceptionnels de réactions cutanées allergiques et des syndromes DRESS mais, à la différence de la CBZ, ils ne font pas l'objet de précautions d'emploi particulières.

2.2.6) Contre-indications

- Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament.
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse.
- Porphyrie hépatique.
- Méfloquine, millepertuis.

2.2.7) Grossesse et allaitement

Le VPA possède une tératogénécité avérée qui est plus importante que celle d'autres antiépileptiques comme LTG ou la CBZ (134) (135) (136) . Le risque de malformation serait multiplié par un facteur allant de 4 à 5 (syndrome malformatif dans 9 à 15% des grossesses). Des posologies supérieures à 1000 mg/jour et l'association à d'autres anticonvulsivants constituent des facteurs de risque.

De plus, le VPA aurait un impact négatif sur le devenir cognitif des enfants nés de mères épileptiques traitées pendant leur grossesse. Le coefficient intellectuel global de ces enfants serait diminué en moyenne de 10 points à l'âge de 1 an. Le QI verbal seraient également réduit de 10 points en moyenne. Ainsi sur une population d'enfants exposés in utero (monothérapie et polythérapie) et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans, 20 à 40% présenteraient un QI verbal inférieur à 80 et le recours au soutien scolaire et à l'orthophonie serait 2 à 6 fois plus fréquent (140) (141). De plus, les cas de troubles envahissants du développement, soit des syndromes apparentés à l'autisme, sont rapportés à une fréquence de 6 à 9% pour les enfants exposés in utero, versus 0,5% dans la population générale (170).

Du fait de l'addition des effets malformatifs et neuro-cognitifs, l'utilisation du VPA est fortement déconseillée pendant la grossesse. Elle ne sera envisagée qu'en l'absence d'alternative efficace (171).

Le RCP du VPA précise d'ailleurs que l'évaluation des alternatives thérapeutiques doit être réalisée avant la première prescription chez la femme en âge de procréer. De facto, le VPA est donc relayé en seconde intention de traitement dans cette population (165).

Quand le VPA est prescrit chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est requise pendant toute la durée du traitement.

Quand une femme traitée par le VPA envisage une grossesse, une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable. Le changement de son traitement et/ou son adaptation posologique seront discutés.

Pendant la grossesse, il est préférable de ne pas dépasser la doses maximale de un gramme par jour, et un suivi par un échographe spécialisé est recommandé.

Avant l'accouchement, un bilan de coagulation est nécessaire compte-tenu des effets de l'acide valproïque sur la coagulation. Ce bilan sera également réalisé chez le nouveau né.

Malgré un faible passage dans le lait maternel, l'allaitement sera déconseillé.

2.2.8) Posologie et suivi thérapeutique

La posologie usuelle de VPA varie de 20 à 30mg/j/kg pour l'adulte et se situe autour de 30 mg/kg chez l'enfant.

Le pharmacien d'officine devra donc avoir en tête des valeurs usuelles comprises entre 1 et 2 grammes quotidien(s) de VPA pour le patient adulte.

La fourchette thérapeutique varie entre 50 et 100 microgrammes/l et le suivi thérapeutique est recommandé dans le cas de la grossesse, chez l'enfant, en cas de polythérapie, d'inefficacité, de suspicion d'effets indésirables ou de mauvaise observance.

2.2.9) Présentations et formes pharmaceutiques

Le VPA existe sous différents formes et dosages, surtout sous sa forme princeps (laboratoire SANOFI AVENTIS) qui se décompose en trois noms de marque : DÉPAKINE®, DÉPAKINE CHRONO® et MICROPAKINE LP®

(a) DEPAKINE® ET DEPAKINE CHRONO®

Sous forme de comprimés, le VPA sera administré en 3 prises dans sa forme à libération immédiate (DÉPAKINE®), en 1 ou 2 prise(s) sous sa forme à libération prolongée (DÉPAKINE CHRONO®).

Il est à noter que la prise unique est réservée aux patients présentant une épilepsie stabilisée.

Le comprimé de DÉPAKINE CHRONO® existe à la dose de 500 mg seulement. Cependant il présente une barre de sécabilité permettant l'administration de 2 doses de 250 mg DE VPA. Ce comprimé ne peut pas être croqué.

Les comprimés de DÉPAKINE® existent aux doses de 200 et 500 mg de VPA. Ces comprimés sont gastrorésistants et ne doivent être ni cassés ni croqués.

La DÉPAKINE® existe aussi sous forme de sirop à une concentration de 57,64 mg/ml utile en pédiatrie. La prescription s'effectue alors en mg et un système seringue/embout adaptateur permet de prélever la quantité adaptée qui pourra secondairement être diluée dans un verre d'eau non gazeuse, ou être administrée directement via la seringue. Le pharmacien devra impérativement s'assurer que le système de prélèvement est bien compris par les parents.

(b) MICROPAKINE LP®

Sous le nom de marque MICROPAKINE LP®, il existe sous forme de granulés à libération prolongée en sachets-dose un mélange de valproate de sodium / acide valproïque.

MICROPAKINE LP® présente une large gamme de dosages comprenant des sachets à 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg d'équivalent VPA. Cette large gamme présente l'intérêt d'une utilisation pédiatrique chez l'enfant, et une adaptation posologique facilitée pour les patients adultes.

Tout comme DÉPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE LP® est une forme à libération prolongée qui offre la possibilité d'une administration en une seule prise par jour. Les granules ne doivent pas être croqués ni mâchés. Les granules peuvent coller au verre quand ils sont administrés dilués dans un liquide et il doit alors être recommandé d'avaler le résidu par rinçage du contenant. De même l'administration dans un biberon est à proscrire car les granules peuvent rester coller à la tétine. MICROPAKINE LP® ne doit jamais être administré avec une boisson chaude.

2.3) La lamotrigine - LTG - LAMICTAL®

2.3.1) Indications (38)

La LTG peut être utilisée :

- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 13 ans dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques, en monothérapie ou en association, et en association dans les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.
- Chez l'enfant de 2 à 12 ans en association dans les épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut et en monothérapie dans les crises d'absences typiques.

La LTG présente également une indication dans la prévention des troubles dépressifs chez le sujet atteint de troubles bipolaires.

2.3.2) Structure et propriétés pharmacologiques

La LTG est une structure aromatique constituée par un hétérocycle azoté insaturé lié à un noyau dichlorobenzène. Les structures aromatiques sont en générale associées à un plus grand risque d'effet idiosyncrasique en particulier au niveau cutané.

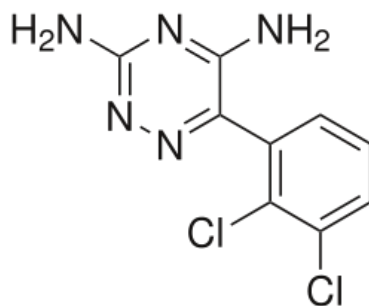


Figure 20 : formule développée de la LTG

Au niveau pharmacologique, la LTG inhiberait les VGSCs. Une hypothèse sérotoninergique est évoquée pour expliquer ses propriétés normothymiques (105).

2.3.3) Place de la LTG dans la stratégie thérapeutique

(a) Épilepsies avec crises partielles

En ce qui concerne les épilepsies avec crises partielles, l'avis de commission de transparence de LAMICTAL® positionne la LTG au même niveau que la CBZ (172).

C'est également le sens des conclusions du bras A de l'étude SANAD qui a montré que la LTG présentait une bonne tolérance neurologique associée à une efficacité comparable sur le temps pour obtenir un an de rémission (analyse en PP). Les switchs de la CBZ vers la LTG ont d'ailleurs donné d'excellents résultats dans cette étude. Enfin, la LTG a semblé légèrement mieux positionnée que la CBZ sur le risque cutané (rash bénins et rash ayant entraîné un échec thérapeutique).

(b) Épilepsies avec crises généralisées

En ce qui concerne les EGI, le VPA reste la molécule de référence dans l'absolu (155). La prise en compte du terrain du patient repositionne cependant la LTG comme la monothérapie de choix pour la jeune femme.

En effet le VPA est un agent tératogène identifié (134) (135) (137) alors que la LTG représente en France et en Europe la molécule de choix pour la grossesse surtout quand elle est utilisée à des doses inférieures à 200 mg/j (173).

La LTG présente un spectre large qui la positionne comme une alternative crédible au VPA. Il conviendra cependant d'écarter les crises myocloniques, fréquentes en particulier dans certaines épilepsies-absences.

La LTG possède une bonne tolérance neurologique (154) (155) (174) et conviendrait donc mieux à des profils de patients sensibles aux effets indésirables des médicaments. Ce profil est couramment associé à la femme mais il conviendra bien entendu pour le praticien d'évaluer cette variable sur une base individuelle.

Chez l'enfant la LTG reste une seconde intention, sauf pour les crises d'absences typiques où son indication est étendue à la monothérapie. De même la LTG est une première intention dans le cadre du syndrome de Lennox Gastaut pour lequel il n'existe pas de monothérapie.

La LTG peut en revanche aggraver le syndrome de Dravet.

2.3.4) Caractéristiques cinétiques de la LTG

(a) La LTG n'entraîne ni induction ni inhibition enzymatique

Les UDP glucuronyl-transférases sont responsables du métabolisme de la LTG. Celle-ci peut induire son propre métabolisme de façon modeste. Il n'a pas été montré que la LTG provoquerait une augmentation de l'oxydation hépatique d'autres médicaments, et il est peu probable que la LTG est un effet sur les cytochromes hépatiques.

Il est cependant mentionné le rôle faiblement inhibiteur de la LTG sur la dihydrofolate réductase avec la possibilité de modifier le métabolisme des folates. Les données d'utilisation sur le long terme rassurent pourtant sur l'absence d'impact de la LTG sur les paramètres clés de la lignée rouge : concentration en hémoglobine, volume globulaire moyen, concentration en folates du sérum et des hématies.

(b) La LTG cible de certains inducteurs enzymatiques

Certains inducteurs enzymatiques connus comme la rifampicine (RIFADINE®), l'association lopinavir/ritonavir (KALETRA®) et l'association atazanavir (REYATAZ®) ritonavir (NORVIR®) agissent sur la LTG. Le schéma d'augmentation posologique peut être accéléré en présence de ces molécules.

(c) Interaction de la LTG avec les autres antiépileptiques

Une interaction cinétique majeure concerne l'association avec le VPA qui va augmenter d'un facteur deux de la demi-vie de la LTG. Un schéma posologique spécifique est d'ailleurs prévu en cas d'introduction de la LTG à un traitement au VPA.

Les paliers de doses divisées par deux :

- 12,5 mg/j les 2 premières semaines au lieu de 25 mg/j.
- 25 mg/j les 2 semaines suivantes au lieu de 50 mg/j.
- Augmentation hebdomadaire ou bi-hebdomadaire de la posologie par palier de 25 à 50 mg/j au lieu de 50 à 100 mg/j pour atteindre la dose cible qui varie entre 100 et 200 mg/j donnée en 1 ou 2 prises.

Le même principe de progression plus lente est retenu chez l'enfant.

La LTG voit également sa cinétique modifiée lorsqu'elle est administrée à des traitements antiépileptiques inducteurs enzymatiques : la PHT, la CBZ, le PB et la primidone. Dans ce cadre, c'est le principe d'une augmentation posologique accélérée qui est retenu, basé sur des paliers de doses doublées :

- 50 mg/j les 2 premières semaines au lieu de 25mg/j.
- 100 mg/j les 2 semaines suivantes au lieu de 50 mg/j.
- Augmentation hebdomadaire ou bi-hebdomadaire de la posologie par palier de 100mg/j au maximum pour atteindre la dose cible qui varie entre 200 et 400 mg/j donnée en 2 prises.

Lorsqu'un traitement antiépileptique inhibiteur ou inducteur est ajouté à la LTG ou soustrait de l'association qu'il forme avec la LTG, les précautions utiles doivent bien entendu être prise. Un dosage plasmatique peut par exemple s'avérer utile dans ce cadre.

D'un point de vue efficacité, certaines données suggèrent que la réponse obtenue en association avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques serait, pour des raisons inconnues, moins bonne que celle obtenue avec des molécules non inductrices.

(d) LTG et contraception hormonale

L'utilisation d'une contraception orale minidosée classique dosée à 30 microgrammes d'éthinylestradiol (EE) et 150 microgrammes de lévonorgestrel (LNG) (MINIDRIL® / LUDEAL Ge®) multiplie par deux la clairance à la LTG. Il faudra donc augmenter la posologie d'entretien de la LTG jusqu'à deux fois sa dose pour obtenir l'effet ciblé. En cas d'arrêt de la contraception, une adaptation de la posologie sera également nécessaire.

En gestion pratique, il sera recommandé de ne pas respecter de fenêtre thérapeutique tous les 21 jours. Les autres formulations de contraception orale, les stérilets contenant de la progestérone et les traitements hormonaux de la ménopause peuvent entraîner des effets similaires, et il sera donc recommandé de respecter les mêmes précautions.

Il a également été observé que la LTG pouvait augmenter la clairance du LNG, corroborée par des changements de taux de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) sérique. En absence de données claires sur l'impact clinique de ces modifications, les patientes sont donc invitées à faire part rapidement de toute apparition d'une hémorragie de privation anormale.

2.3.5) Les effets indésirables

(a) Les effets cutanés et les toxidermies graves

La LTG peut entraîner des effets cutanés, en particulier dans les 8 semaines qui suivent l'introduction du traitement. La majorité de ces effets est transitoire, prend l'aspect d'un exanthème maculo-papuleux banal qui ne présente pas de gravité et qui disparaît à l'arrêt du traitement.

Cependant, des éruptions cutanées graves (NETs) mettant en jeu le pronostic vital ont également été rapportées, justifiant d'une prudence accrue sur ce type de manifestations.

L'incidence de ces effets cutanés graves est 1 cas pour 1000 patients traités par la LTG dans une indication épilepsie. Ce risque est accru :

- Chez les enfants (incidence estimée entre 1 pour 300 et 1 pour 100).
- En cas d'utilisation concomitante de VPA.
- Quand la posologie initiale de LTG est élevée et que la phase de montée posologique a été rapide.
- En cas d'antécédent du patient.

Les effets cutanés peuvent apparaître seuls ou dans un cadre syndromiques évoquant une réaction d'hypersensibilité qui associe une fièvre, des adénopathies, des oedèmes de la face et des anomalies hépatiques et hématologiques. Dans ce dernier cas, la présence de fièvre et de ganglions, essentiellement situés au niveau du cou, des aisselles ou de l'aisne, peut précéder la manifestation cutanée. Devant un tableau infectieux survenant à l'introduction de la LTG, un diagnostic médical est requis et la réalisation d'examen biologiques investiguant une éventuelle atteinte hépatique ou hématologique pourra être conduite.

Il est à noter que la prise en charge de cet effet indésirable a fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé de la part du directeur de l'ANSM en janvier 2010 (175). Il y est recommandé l'arrêt systématique de la LTG dans le cas où le rash s'accompagne de signes d'hypersensibilité ne pouvant être reliée à aucune autre étiologie.

Au total, les réactions cutanées ont représentées 14% des échecs du traitement par la LTG dans le bras A de l'étude SANAD.

(b) Aggravation paradoxale des crises

La LTG peut avoir un effet négatif sur la fréquence des crises myocloniques et peut aggraver le syndrome de Dravet.

Dans le cas de syndrome épileptiques comportant plusieurs types de crises, la LTG peut parfois avoir des effets non univoques, avec des améliorations de certains types de crises à pondérer avec l'aggravation de certains autres types de crises.

(c) Les effets psychiatriques

La LTG a un effet psychostimulant et possède d'ailleurs une indication dans la prévention des épisodes dépressifs chez les personnes souffrant de troubles bipolaires. Cette caractéristique peut être mise à profit dans le traitement antiépileptique, soit en tenant compte du profil du patient, soit du profil de la molécule associée en polythérapie.

Cependant, la LTG peut entraîner de l'irritabilité et de l'agressivité, et nécessite donc un suivi en particulier chez les patients présentant un tableau de dépression accompagné de troubles pseudo-psychotiques.

(d) Les effets neurologiques

La LTG peut entraîner très fréquemment des céphalées et cela en monothérapie et en polythérapie. D'autres effets tels que la somnolence, la fatigue, la sensation de vertige, des tremblements, de l'insomnie sont reportés fréquemment et même très fréquemment dans le cadre de polythérapies.

Cependant, ces troubles sont présents avec tous les anti-épileptiques et ils semblent moins fréquents avec la LTG qu'avec les autres (174). Cette tolérance neurologique relative participe à donner à la LTG une image de molécule bien tolérée.

(e) Les effets visuels

La diplopie et la vision floue sont des effets peu fréquents en monothérapies mais qui peuvent devenir très fréquents en association.

2.3.6) Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

2.3.7) Grossesse et allaitement

Grâce à un registre des grossesses regroupant plus de 200 000 patientes exposées à la LTG durant le premier semestre de gestation, le laboratoire a pu mettre en évidence que la LTG ne serait pas associée à une augmentation du risque de malformation (176). Les données sont donc rassurantes et le CRAT estime de plus que la LTG n'est pas tératogènes chez l'animal (173).

De même, le devenir cognitif des enfants exposés à la LTG ne semble pas détérioré (140) (173).

La LTG est donc à ce jour l'anti-épileptique qui soulève le moins d'inquiétude chez la femme enceinte et elle est privilégiée quand la grossesse nécessite une couverture anti-épileptique (137).

En ce qui concerne l'allaitement, celui-ci est déconseillé compte-tenu du fort passage de LTG dans le lait maternel qui expose le nouveau-né aux effets indésirables tels que la somnolence. Cependant aucune toxicité particulière n'est associée sur le long terme pour les enfants allaités par une mère traitée.

2.3.8) Posologie et suivi thérapeutique

La posologie et l'instauration de la LTG obéissent à des normes bien définies, qui peuvent elle-même varier en fonction des médicaments co-administrés. Ces exceptions ont été détaillées au chapitre des interactions cinétiques et ce chapitre se concentrera sur la règle standard, c'est-à-dire pour la LTG administrée en monothérapie sans interaction cinétique.

Chez l'adulte, la montée posologique doit respecter le schéma suivant :

- 25 mg/jour pendant les 2 premières semaines, en 1 prise par jour.
- 50 mg/jour les 2 semaines qui suivent, en 1 prise par jour.
- La zone correspondant aux posologies d'entretien est atteinte la cinquième semaine avec une posologie de 100 mg/j en 1 ou 2 prises. Si cette posologie n'est pas suffisante, la recherche de la posologie adaptée se fait en respectant des paliers maximums de 50 à 100 mg évalués pendant 1 à 2 semaines. Si la posologie d'entretien moyenne varie entre 100 et 200 mg/j, des posologies allant jusqu'à 500 mg/j sont parfois nécessaires pour atteindre l'efficacité maximale.

Pour l'enfant, la montée posologique doit respecter le schéma suivant :

- 0,3 mg/kg/j pendant les 2 premières semaines, en 1 ou 2 prises par jour.
- 0,6 mg/kg/j pendant les 2 semaines suivantes, en 1 ou 2 prises par jour.
- La zone correspondant aux posologies d'entretien oscille entre 1 à 10 mg/kg/j, témoin de la grande variabilité qui peut exister chez l'enfant. Chez certains jeunes patients (2 à 6 ans), la posologie d'entretien sera dans la limite supérieure et pourra même atteindre 15 mg/kg/j. Pour atteindre la posologie efficace, il est recommandé de procéder par palier de 0,6 mg/kg/j en observant l'efficacité du traitement pendant une ou 2 semaines.

Le suivi thérapeutique est éventuellement utile, quand une mauvaise observance est suspectée ou pour maintenir une posologie efficace chez une femme enceinte par exemple. En revanche, la relation entre la dose circulante et l'efficacité ne semble pas pertinente, cependant la relation concentration/toxicité est mieux argumentée. La dose circulante recommandée oscillerait entre 2,5 et 15 mg/l (151).

2.3.9) Présentations et formes pharmaceutiques

Toutes les spécialités princeps LAMICTAL® sont maintenant sous forme de comprimés dispersibles ou à croquer.

Les dosages disponibles sont 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg. Les comprimés peuvent être avalés entier, croqués avec un peu d'eau ou dissous dans un liquide. Dans ce dernier cas il est recommandé de s'assurer que l'ensemble de la dose a bien été administrée en procédant au rinçage du verre dans lequel le comprimé a été dissous.

2.4) Le lévétiracetam - LEV - KEPPRA®

2.4.1) Indications thérapeutiques (177) (178)

Le LEV est indiqué :

- Chez l'adulte et chez l'adolescent à partir de 16 ans le traitement des épilepsies avec crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, en monothérapie dans une épilepsie nouvellement diagnostiquée ou en association à un autre traitement anti-épileptique.
- Chez l'adulte et chez l'adolescent à partir de 12 ans en association dans le traitement des crises myocloniques des épilepsies myocloniques juvéniles et le traitement des crises tonico-cloniques des épilepsies généralisées idiopathiques.
- Chez le nourrisson à partir de 1 mois, l'enfant et l'adolescent en association dans le traitement des épilepsies avec crises partielles, présentant ou non une généralisation secondaire.

2.4.2) Structure et propriétés pharmacologiques

Le LEV appartient à la famille des pyrrolidines tout comme le piracetam. Les molécules de cette famille, qui possèdent un suffixe en « racétam », ont à l'origine fait l'objet de recherche dans le domaine de la cognition.

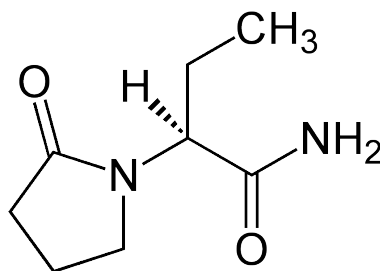


Figure 21 : formule développée du LEV

Si le mécanisme d'action du LEV est encore mal connu, certains éléments sont connus. Le LEV se lie à la protéine 2A de la vésicule synaptique et cette affinité semblerait découler sur une diminution de l'excrétion cellulaire des neuromédiateurs. Une diminution des courants calciques au niveau pré-synaptique serait observé en parallèle (178) (179). Le LEV permettrait également de s'opposer aux effets inhibiteurs du zinc sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.

2.4.3) Place du LEV dans la stratégie thérapeutique

Comme le précise l'avis de commission de transparence du 17 avril 2013, plus de 300 000 prescriptions de LEV ont été faite entre l'automne 2011 et l'automne 2012 (source IMS) (180). Cela représente donc un volume considérable qui montre que le LEV est aujourd'hui perçu et utilisé par les prescripteurs comme un antiépileptique de première intention.

(a) Épilepsies avec crises partielles

Le libellé de l'indication dans les épilepsies avec crises partielles souligne que le LEV a sa place dans le traitement des formes nouvellement diagnostiquées.

Martin Brodie a été le premier auteur de l'étude de phase III (multicentrique, en double insu, randomisée), parue dans *Neurology* en février 2007 (181), comparant le LEV à la CBZ LP dans cette indication.

L'analyse en PP des résultats a montré la non-infériorité du LEV par rapport à la CBZ LP pour des patients avec une épilepsie débutante. Les deux molécules ont été efficaces à dose minimale (1500 mg/j pour le LEV et 600 mg/j pour la CBZ) pour trois patients sur quatre.

Dans cette étude, le LEV a présenté beaucoup moins de sorties d'essais pour cause de mauvaise tolérance (14,4% pour le LEV versus 19,2% pour la CBZ LP).

On peut donc supposer que l'utilisation d'un critère qui agrégerait efficacité et tolérance ferait ressortir positivement le LEV par rapport à la CBZ.

Une étude randomisée avec une méthodologie plus ouverte incluant LEV, LTG et CBZ sur des échantillons de grande taille et une période d'observation longue serait une initiative intéressante.

(b) Épilepsies avec crises généralisées

La place du LEV dans les syndromes épileptiques généralisés est restreinte à l'association chez des patients de plus de 12 ans. Si le libellé d'indication retient les CGTC et les myoclonies dans EGI et les EMJ, la pratique clinique peut élargir l'utilisation du LEV dans un contexte d'incertitude syndromique.

Dans ce cadre de polythérapie les caractéristiques cinétiques et l'originalité du mécanisme d'action du LEV constituent des atouts majeurs par rapport aux molécules existantes.

2.4.4) *Caractéristiques cinétiques du LEV*

(a) Le LEV ne présente aucune interaction cinétique

Le LEV possède un double avantage au niveau cinétique :

- D'une part il ne possède pas de propriété inductrice ou inhibitrice enzymatique.
- D'autre part il n'est pas soumis aux effets cinétiques des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques.

En effet, le LEV et son métabolite principal n'ont pas montré d'induction des isoformes du cytochrome P450, de la glucuronyl-transférase et de l'hydroxylase époxyde. De même, la métabolisation du LEV est faible et son métabolite principal provient d'une hydrolyse enzymatique indépendante du cytochrome P450.

(b) Le LEV est très simple à associer aux autres anti-épileptiques

En pratique clinique, le LEV est donc extrêmement simple d'emploi avec un schéma d'introduction invariable quelque soit l'antiépileptique associé. Le retrait du LEV ne va pas jouer sur la cinétique de l'antiépileptique associé, et inversement le retrait d'un antiépileptique associé ne modifiera pas la cinétique du LEV.

(c) LEV et autres médicaments

Le LEV n'a pas montré d'interaction cinétique avec les autres médicaments, en particulier la contraception orale, les digitaliques (DIGOXINE[®], DIGOXINE NATIVELLE[®]) et la warfarine (COUMADINE[®]).

En revanche il a été montré que le probénécide (BENEMIDE[®]), utilisé dans le traitement de la goutte en limitant la réabsorption de l'acide urique au niveau tubulaire, peut entraîner une augmentation du métabolite de LEV. Le mécanisme mis en cause serait une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire, et il ne peut donc être exclu que d'autres médicaments excrétés activement au niveau tubulaire (AINS, méthotrexate, sulfonamides) puissent entraîner le même effet.

L'efficacité du LEV pourrait être limitée en association avec le laxatif macrogol (FORLAX[®]) et ce dernier ne doit donc être pris à distance (1 heure) du LEV.

2.4.5) Effets indésirables

(a) Effets psychiatriques

Les effets psychiatriques du LEV retrouvés fréquemment sont des comportements agressifs et hostiles, une nervosité et une irritabilité du patient.

Dans un registre suivi au Royaume-Uni sur la base des déclarations des patients, il ressort que le LEV présente une augmentation significative des notifications spontanées d'accès hostiles (146). Cette significativité se retrouve en monothérapie et en polythérapie. Ce phénomène a été décrit chez l'adulte dans plusieurs études (174) (182). Il peut aller jusqu'à la psychose (183).

Une étude de tolérance menée spécifiquement dans la population pédiatrique, en double aveugle, comparant le LEV au placebo chez des enfants de 4 à 16 ans atteints d'une épilepsie partielle, a montré une aggravation du comportement agressif des patients du groupe LEV.

Il faut donc noter que des 4 molécules majeures utilisées couramment en première intention, le LEV est la seule à ne pas présenter des propriétés normo-thymiques. Au contraire le risque psychiatrique semble augmenté.

(b) Effets neurologiques

La somnolence et les céphalées sont des effets indésirables très fréquents observés chez les patients prenant du LEV, en particulier en début de traitement. D'autres effets neurologiques communs à l'utilisation des antiépileptiques tels que les tremblements, les troubles de l'équilibre, les vertiges et des états léthargiques sont également retrouvés de façon fréquente avec le LEV. Il est observé que les états léthargiques ont été observés plus fréquemment dans la population pédiatrique par rapport à la population générale.

Une amnésie et des troubles de la mémoire ont été observés chez moins de 1% des patients. Cependant il est difficile d'isoler le rôle du LEV dans l'apparition de ces effets.

(c) Effets gastro-intestinaux

Des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements sont retrouvés de façon fréquente. Il est à noter que les vomissements sont rencontrés de façon significativement supérieure dans la population pédiatrique par rapport à la population générale.

(d) Effets généraux

Comme pour les autres antiépileptiques, une asthénie et une fatigue sont retrouvées fréquemment chez les patients traités par le LEV. La composante gabaergique du LEV peut expliquer que cet effet soit plus présent qu'avec d'autres anti-épileptiques comme la CBZ, l'ESC, la LTG, le PHT et le VPA (162).

(e) Effets métaboliques et endocriniens

Il existe un risque d'anorexie fréquent pour les patients traités par le LEV, ce phénomène étant à nuancer car il s'avère plus fréquent en cas de co-administration avec le TPM dont c'est un effet connu.

(f) Effets cutanés

Des éruptions cutanées ont été rencontrées fréquemment chez les patients traités avec du LEV. Cependant aucune recommandation spécifique n'existe concernant ce risque et le LEV ne possède pas de structure aromatique.

Comme pour le VPA, une alopécie est retrouvée mais avec une fréquence inférieure à 1%. De plus on observerait une repousse des cheveux à l'arrêt du LEV.

2.4.6) Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients

2.4.7) Grossesse et allaitement

Plus de 1000 grossesses de mères prenant du LEV en monothérapie dès le premier trimestre ont été observées et renseignées (184). Les données sont rassurantes.

Si la recommandation des industriels est d'éviter une exposition au LEV pendant la grossesse, le CRAT estime qu'il n'y a aucune raison de stopper un traitement par le LEV quand la patiente a un projet de grossesse (185).

En revanche un suivi rigoureux sera mené et une adaptation éventuelle du traitement devra être envisagée. En effet la clairance au LEV est augmentée pendant la grossesse pouvant conduire à un risque sur le contrôle des crises (186).

L'utilisation de plus en plus fréquente du LEV en monothérapie dans les épilepsies partielles permettra certainement de le comparer avec plus de robustesse à la CBZ et à la LTG.

En polythérapie, le LEV a montré un risque accru de risque malformatif en particulier avec le VPA. Cependant les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de différences significatives entre les différentes associations.

Au niveau du risque sur le devenir cognitif des enfants nés de mères traitées par le LEV, il ne semble pas se dessiner de différence avec la population générale.

L'allaitement est déconseillé.

2.4.8) Posologie et suivi thérapeutique

Le schéma thérapeutique du LEV chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans est le suivant :

- En association 1 g en 2 prises avec des paliers thérapeutiques de 1 g en 2 prises toutes les 2 à 4 semaines, la dose maximale recommandée étant de 3 g/j.
- En monothérapie la dose initiale est de 500 mg en 2 prises et il est nécessaire d'attendre 2 semaines pour monter à 1 g en 2 prises et ainsi atteindre la dose thérapeutique. Les paliers thérapeutiques et la dose maximale sont les mêmes que pour l'association.

Cette posologie présente donc deux avantages clefs :

- Une grande simplicité avec un schéma qui ne varie pas en fonction des molécules associées.
- Une dose efficace atteinte dès la dose initiale en association (notion de dose initiale thérapeutique) et rapidement atteinte en monothérapie.

Pour la population pédiatrique, le LEV est utilisé uniquement en association et dans des indications qui peuvent varier avec l'âge :

- Le nourrisson dans l'indication épilepsie avec crises partielles.
- L'enfant de 2 à 11 ans dans l'indication épilepsie avec crises partielles.
- Les adolescents pesant moins de 50 kg dans l'indication épilepsie avec crises partielles, dans l'indication EMJ et dans l'indication EGI avec crises tonico-cloniques

La posologie initiale de 20 mg/kg/jour réparties en 2 prises est efficace et les paliers thérapeutiques sont de 20mg/kg/j répartis en 2 prises jusqu'à une posologie maximale de 60 mg/kg/j.

Il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique de LEV et l'efficacité. Cela étant, le dosage peut être utile par exemple avant une grossesse chez une patiente bien équilibrée.

2.4.9) Présentations et formes pharmaceutiques

Le LEV est disponible sous plusieurs formes :

- Comprimés pelliculés aux doses de 100 mg, 250mg, 500 mg et 1000mg.
- Solution buvable à la concentration de 100 mg/ml, essentiellement pour un usage pédiatrique.
- Solution à diluer pour perfusion à la concentration de 100/ml.

Les présentations des formes comprimés sont disponibles en ville en conditionnement de 60 comprimés, adapté à la double prise journalière.

En ce qui concerne la solution buvable, celle-ci est disponible en flacon de 150 ou 300 ml, correspondant à une dose totale de lévétiracétam de 15 à 30 grammes. Le système de piston peut prélever des quantités de 1 ml, adaptée pour des enfants de 4 à 7 kg, ou de 3 ml, adapté à des enfants à partir de 6 kg et jusqu'à 25 kg, voir plus si l'enfant préfère cette forme galénique. La prescription sera faite en ml et il appartiendra au pharmacien de bien expliquer comment utiliser le médicament, en particulier si plusieurs remplissages de pistons sont nécessaires. Il faut bien expliquer aux parents que la solution est très fortement dosée et qu'ils devront faire preuve de la plus grande vigilance, non seulement lors de l'administration du lévétiracétam mais également lors de la fermeture et du stockage de celui-ci.

La forme perfusion est uniquement utilisée à l'hôpital.

3) Anti-épileptiques de seconde intention

Nous définirons ici les antiépileptiques de seconde intention comme les traitements qui sont le plus souvent utilisés en polythérapie, soit parce que leur indication les limite dans cette utilisation, soit parce que l'usage les place dans cette position.

Dans le cadre de la polythérapie, il est complexe d'isoler les caractéristiques des molécules utilisées. D'une part les effets observés sont la somme des apports de plusieurs molécules différentes, d'autre part les patients concernés ont des épilepsies plus actives avec un historique thérapeutique et pathologique qui vient compliquer l'analyse.

Cette complexité trouve d'ailleurs un écho dans la pratique clinique où ces traitements sont souvent initiés en centre tertiaire, et pour lesquels le choix thérapeutique repose en partie sur une approche empirique nourrie par l'expérience du clinicien.

Dans un souci de simplification, ces molécules seront regroupées en familles sur les bases de leur proximité structurale et/ou clinique. Seront ainsi abordées :

- Le topiramate et le zonisamide.
- L'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine
- La gabapentine et la prégabaline.

3.1) Le topiramate et le zonisamide – TPM et ZNS – EPITOMAX® ET ZONEGRAN®

3.1.1) *Indications (187) (188)*

Le ZNS et le TPM sont indiqués en monothérapie et en association dans les épilepsies avec crises partielles présentant ou non une généralisation secondaire.

Le TPM a cependant un spectre d'indication plus étendu :

- Au niveau de l'âge car l'utilisation en monothérapie est indiquée dès 6 ans alors qu'elle se limite à l'adulte pour le ZNS, de même l'utilisation en association du TPM est possible dès 2 ans et à partir de 6 ans seulement pour le ZNS.
- Au niveau du type de crises car l'utilisation du TPM est étendue aux crises tonico-cloniques et aux crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut, alors que le ZNS ne présente pas ces indications en Europe.

Il faut cependant rappeler que l'obtention des indications procède d'une démarche médicale et réglementaire auprès des institutions sanitaires concernées. En effet le ZNS a un spectre d'indications bien plus larges au Japon où il est commercialisé depuis de nombreuses années.

En plus de son utilisation dans l'épilepsie, le TPM possède une indication dans le traitement prophylactique de la migraine.

3.1.2) Structure et propriétés pharmacologiques

Le zonisamide est un sulfonamide (formule R-SO₂-NH₂) et le topiramate est un sulfamate (R-O-SO₂-NH₂). Ils appartiennent donc à la famille des sulfamidés (dérivés substitués du sulfamides (SO₂-(NH₂)₂).

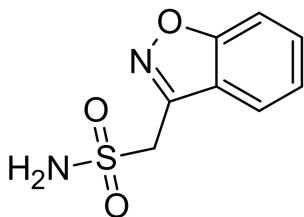


Figure 22 : formule développée du ZNS

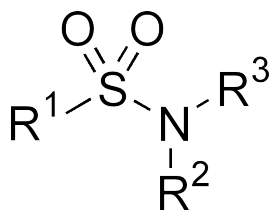


Figure 23 : formule développée des sulfamidés

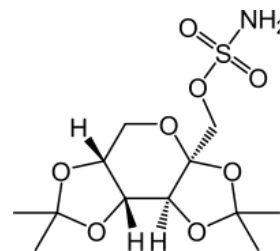


Figure 24 : formule développée du TPM

Cette structure est commune à 3 classes thérapeutiques majeures que sont :

- Les antibiotiques.
- Les sulfamides hypoglycémiants.
- Les diurétiques (acétazolamide et diurétiques thiazidiques).

Cette caractéristique structurelle ouvre donc le champ d'activité de ces molécules au delà de leurs indications dans l'épilepsie et pose la problématique de leurs éventuelles interactions avec les autres dérivés sulfamidés et des effets indésirables de classe.

Comme leur proximité structurelle pouvait le laisser supposer, ces molécules possèdent des propriétés pharmacologiques proches, qui trouvera un écho dans leurs schémas posologiques.

Le ZNS et le TPM semblent agir de façon préférentielle en inhibant les canaux sodiques voltage-dépendants. De même, ces 2 molécules moduleraient la transmission gabaergique en augmentant l'inhibition synaptique qu'elle provoque. Le ZNS posséderait un effet sur l'inhibition des canaux calciques T, alors que le TPM aurait un effet inhibiteur de la transmission excitatrice glutamatergique (187) (188).

Le ZNS et le TPM appartiennent tous les deux à la famille des antiépileptiques à large spectre, c'est-à-dire qu'ils peuvent être utilisés quand il existe une incertitude au niveau diagnostique sans craindre d'aggraver la condition épileptique du sujet.

Ces 2 molécules présentent un potentiel inhibiteur sur l'anhydrase carbonique (43). Si cette activité semble jouer un faible rôle dans l'efficacité antiépileptique, elle expliquerait leur profil de tolérance, en particulier sur le risque de survenue de lithiases rénales.

L'anhydrase carbonique est une enzyme ubiquitaire qui régit l'équilibre CO₂+H₂O <=> HCO₃⁻ + H⁺. Elle est souvent située au niveau de membranes délimitant 2 espaces anatomiques et joue ainsi un rôle dans régulation de la sécrétion aqueuse et de l'équilibre acido-basique.

En clinique, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) sont utilisés dans diverses indications en fonction du tissu concerné (189) (190):

- Au niveau du corps ciliaire les IAC provoquent une baisse de la pression oculaire par élimination de l'eau et entraînent une diminution de la concentration en bicarbonates avec réduction subséquente de la pression osmotique.
- Au niveau du SNC les IAC réduisent la formation de liquide céphalo-rachidien par effet ansécrétoire au niveau du plexus choroïde. En créant une acidose au niveau du tissu nerveux, les IAC diminueraient l'excitabilité secondaire à l'influx sodique et aurait ainsi un effet antiépileptique.
- Au niveau sanguin les IAC diminueraient l'hypercapnie par acidose métabolique et fuite urinaire des bicarbonates.
- Au niveau rénal, les IAC entraîneraient une diminution de la réabsorption proximale du sodium et des bicarbonates, résultant en une hypovolémie, une acidose métabolique modérée et une alcalinisation du pH urinaire. Par des mécanismes complexes impliquant le métabolisme du calcium et du citrate, l'action des IAC aboutirait à la création de cristaux de phosphates calciques, se traduisant donc par l'apparition de lithiases urinaires.

3.1.3) Place du TPM et du ZNS dans la stratégie thérapeutique

Il convient de rappeler que le TPM était inclu dans les deux bras A et B de l'étude SANAD. Dans les épilepsies avec crises partielles et les épilepsies avec crises généralisées, le TPM est apparu en retrait par rapport aux chefs de file reconnu, respectivement la CBZ et le VPA. Dans les deux bras il a été noté une tendance du TPM à se positionner au même niveau d'efficacité que les standards et à présenter un profil de tolérance défavorable. Ces tendances sont confirmées dans la méta-analyse menée par Costa (156) qui présentait l'avantage de permettre des comparaisons.

D'un point de vue qualitatif, les effets indésirables neurologiques sont apparus forts et la tolérance psychiatrique défavorable à la fois dans l'étude SANAD mais également dans la méta-analyse de la base Cochrane consacrée au TPM (147).

Ainsi le TPM ne semble pas avoir de place en temps que monothérapie initiale dans le traitement de l'épilepsie partielle. Cependant, le TPM a montré son intérêt dans le traitement des épilepsies résistantes. On notera une sensibilité particulière de certains patients pour lesquels le TPM marche très bien, comme en témoigne la bonne performance sur l'item libre de crise dans la méta-analyse de Costa (156).

Le ZNS présente un profil qui semble adouci par rapport au TPM. L'absence d'étude comparative à la méthodologie suffisamment rigoureuse est préjudiciable au ZNS. Dans l'état actuel des preuves, il est difficile de savoir s'il faut réserver son utilisation comme pour le TPM ou s'il faut au contraire le prescrire plus en amont comme c'est le cas au Japon.

3.1.4) Particularités de tolérance communes au TPM et au ZNS

Le ZNS et le TPM partagent des particularités au niveau de leur profil de tolérance. Ces particularités peuvent en partie s'expliquer par leur effet sur l'anhydrase carbonique et leur appartenance à la famille des sulfamidés.

(a) Modification de l'équilibre acido-basique

On note pour ces 2 molécules une acidose métabolique qui reflète la fuite urinaire des bicarbonates due à l'inhibition de l'anhydrase carbonique. En conséquence, les précautions d'emploi incluent une vigilance accrue pour les patients possédant des antécédents médicaux d'acidose, en particulier la mesure des taux sériques de bicarbonates. Le maintien d'une acidose persistante pose la question de l'arrêt du traitement, mais celui-ci pourra être prolongé sous réserve de la mise en place d'un traitement alcalinisant.

(b) Effets sur le rein

De même, le tableau des effets indésirables des spécialités à base de ZNS et de TPM mentionne le risque de néphrolithiase. L'accent est mis sur la nécessité d'avoir un apport hydrique suffisant et d'entretenir une diurèse significative pour limiter le risque de survenue de ces effets. Une échographie rénale peut être demandée à l'appréciation du médecin. Les patients doivent être sensibilisés à ce risque et amener à contacter leurs médecins en cas de présence de sang dans les urines. On notera que le ZNS exposerait de plus à un risque de lithiases biliaires non décrit pour le TPM.

(c) Risque cutané

Ces 2 molécules présentent un risque au niveau de la peau et du tissu sous-cutané. D'une part l'appartenance à la famille des sulfamidés expose à des réactions allergiques qui incluent des réactions cutanées, dont certaines potentiellement graves comme les NET. Les patients développant des éruptions cutanées doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. L'association aux autres molécules antiépileptiques présentant ce risque, en particulier la CBZ et la LTG, doit faire l'objet de toutes les précautions utiles. Il faut noter que le RCP du ZNS mentionne également des cas d'anémie aplasique.

Des cas d'oligohidrose et d'anhidrose sont décrits avec le ZNS et le TPM. Cet effet indésirable peut résulter en une élévation de la température corporelle parfois maligne. Cet effet et ses conséquences s'observent en particulier sur le patient jeune, en cas de forte chaleur ou lors d'un exercice physique. Il est alors observé une peau brûlante et extrêmement sèche. Des myalgies, une confusion et une augmentation du risque cardio-respiratoire peuvent compléter ce tableau. La conduite à tenir est alors de mettre le sujet à l'ombre, de lui rafraîchir la peau avec de l'eau, et de lui faire boire de l'eau fraîche. Ces mêmes dispositions peuvent être appliquées de façon préventive, de même qu'il est recommandé d'éviter l'association avec d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou des agents anticholinergiques.

(d) Effet sur le poids

Le ZNS et le TPM possèdent tous les deux un effet sur le poids, avec une tendance à entraîner une chute pondérale ou une anorexie chez plus de 10% des patients. Si cet effet indésirable peut être mis à profit en clinique, la perte de poids peut parfois être très importante (191). Il faut donc être très prudent en particulier chez les patients de faible poids et chez les enfants.

Le ZNS et le TPM possèdent par ailleurs les effets indésirables de classe des autres antiépileptiques, avec une tolérance neurologique et psychiatrique d'autant plus mauvaise que ces molécules sont souvent utilisées en association. Il est à noter que le topiramate peut également entraîner une myopie et un glaucome par fermeture de l'angle qui met possiblement en jeu son effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

3.1.5) Contre-indications

(a) Contre-indication du TPM

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Traitement prophylactique de la migraine chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas des méthodes contraceptives efficaces.

(b) Contre-indication du ZNS

- Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients ou aux sulfamides

3.1.6) Interactions cinétiques du TPM

(a) Un inhibiteur enzymatique peu influent sur les autres anti-épileptiques

Le TPM n'a pas d'effet sur la cinétique des autres antiépileptiques, à l'exception d'une inhibition de l'isoforme CYP2C19 du cytochrome P450 qui peut résulter en une augmentation des concentrations plasmatiques de PHT.

En dehors de l'épilepsie, cette inhibition enzymatique peut conduire à une interférence avec les médicaments métabolisés par cette isoenzyme :

- Oméprazole (MOPRAL®) appartenant à la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).
- Diazepam (VALIUM®) appartenant à la classe des BZD.
- Imipramine (TOFRANIL®) appartenant à la classe des IRSS.
- Moclobémide (MONOCLAMINE®) appartenant à la classe des inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO)
- Proguanil (entrant dans la composition du LARIAM® et de la SAVARINE®) appartenant à la classe des antipaludéens

(b) Une molécule sensible à l'effet des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques

Les autres antiépileptiques peuvent avoir un effet sur la cinétique du TPM. C'est en particulier le cas pour les inducteurs connus que sont la CBZ et la PHT. Ces molécules vont donc diminuer la concentration sanguine de TPM. Le PB n'a pas été étudié mais il semble raisonnable de l'inclure dans cette liste.

En dehors du champ de l'épilepsie, le millepertuis a montré une action inhibitrice sur le TPM.

(c) TPM et contraception orale

Le TPM est associé à une diminution de l'ASC de l'EE quand il est utilisé à plus de 200 mg/j. En cas de saignement intercurrent la patiente devra envisager le risque de diminution de l'efficacité contraceptive. En dessous de 200 mg/j, le TPM ne semble pas associé à une diminution de l'exposition à l'EE.

(d) TPM et autres interactions médicamenteuses

Les interactions potentielles avec les traitements antidiabétiques oraux que sont le glibenclamide (DAONIL®), sulfamides hypoglycémiants, et la metformine (GLUCOPHAGE®), biguanide, a également été étudié. Le TPM a augmenté la biodisponibilité de la metformine et pourrait donc exposer le patient à un risque d'hypoglycémie. A l'inverse, la biodisponibilité glibenclamide a été diminuée, pouvant ainsi exposer le patient à un risque d'hyperglycémie. En pratique, la vigilance doit être de mise lorsque le TPM est ajouté à un traitement antidiabétique oral.

3.1.7) Interactions cinétiques du ZNS

(a) Une molécule non inductrice et non inhibitrice

Le ZNS n'affecte pas la cinétique des autres traitements antiépileptiques ni des autres traitements comme la contraception orale.

(b) Une molécule sensible aux inducteurs enzymatiques

En revanche la cinétique du ZNS pourrait être affectée par les molécules ayant un effet inducteur ou inhibiteur du CYP3A4, de la N-acétyl-transférase et de la conjugaison à l'acide glucuronique.

Dans le champ de l'épilepsie, il a été montré que les inducteurs enzymatiques que sont la PHT, le PB et la CBZ vont diminuer l'exposition au ZNS. Il est à noter que les recommandations de montée posologique tiennent compte de cette inhibition. Le retrait d'une de ces molécules, par exemple pour mettre en place une monothérapie par le ZNS, va augmenter l'exposition au ZNS et devra éventuellement nécessiter une adaptation posologique.

Hors du champ de l'épilepsie, l'interaction avec la rifampicine (RIFADINE®) devra être pris en compte lors de la mise en place d'un traitement anti-tuberculeux.

Aucune incidence cinétique n'a été observée en clinique concernant l'association du ZNS avec un inhibiteur enzymatique.

(c) ZNS et P-gp

Le ZNS posséderait en outre un léger pouvoir inhibiteur des P-glycoprotéines (P-gp). Ces transporteurs membranaires sont associés à des mécanismes supposés de résistance aux traitements anti-épileptiques, par le biais d'une excrétion cellulaire des molécules actives. Ces molécules sont aussi impliquées dans la défense de l'organisme en excréant les molécules toxiques. L'effet clinique potentiel de cette propriété est assez peu documenté, et la seule conséquence pratique qui soit associée est d'être prudent lors de l'administration concomitante de ZNS et de substrat connus des P-gp tels que la digoxine et la quinidine.

3.1.8) Grossesse et allaitement

Le ZNS et le TPM sont déconseillés lors de la grossesse et l'allaitement. Si une contre-indication formelle n'est pas édictée pour prendre en compte la complexité de la balance bénéfice-risque, la conduite thérapeutique visera clairement à éviter l'exposition à ces 2 molécules durant une grossesse et l'allaitement.

3.1.9) Posologie et suivi thérapeutique

Le ZNS et le TPM sont 2 molécules ayant des schémas de titration lent. Il est conseillé de commencer par la dose de 25 mg, une fois par jour pour le TPM et deux fois par jour pour le ZNS.

Il faut ensuite respecter des paliers de titration oscillant entre 25 et 50 mg/j pour le TPM et entre 50 et 100 mg/j pour le ZNS. Le choix des paliers et leur durée (1 ou 2 semaines) sera déterminé sur la base de la réponse clinique du patient ainsi que sur le caractère inducteur ou non des éventuels traitements en place.

La posologie d'entretien variera dans des zones situées entre 200 et 500 mg/j pour les 2 traitements.

Pour la population pédiatrique en association à un autre traitement, la montée posologique se fait à partir d'une dose initiale minimale de 1 mg/kg/j pour le TPM et le ZNS. L'augmentation est ensuite lente par palier de 1 à 3 mg/kg/j jusqu'à des doses d'entretien autour de 200 mg/j pour un patient de 20-25 kg et n'excédant pas 500 mg/j.

Si la phase d'ascension posologique est toujours réalisée en deux prises par jour, le ZNS offre la possibilité d'une prise unique quotidienne lors de la phase d'entretien. En effet, la demi-vie du ZNS est de l'ordre de 60 heures.

L'intérêt du suivi thérapeutique pour ces molécules est éventuellement utile, en particulier lors d'un changement traitement qui peut modifier leur concentration circulante.

3.1.10) Formes et présentations pharmaceutiques

Le ZNS et le TPM existent sous forme de gélules. Le TPM présente également une forme comprimés pelliculés. Les dosages sont de 25, 50 et 100 mg pour les 2 molécules, auxquels le TPM ajoute un dosage faible de 15 mg et un dosage fort de 200 mg.

Il est donc à noter qu'il n'existe pas de forme pédiatrique, même si les gélules de TPM peuvent être ouvertes et consommées avec un aliment mou avalé et non mâché. Ainsi les phases de montée posologique se feront en pratique par palier de 15 à 25 mg/j.

Concernant le ZNS il peut être observé que l'absence d'un fort dosage diminue l'intérêt possible de la prise unique journalière.

3.2) L'oxcarbazépine et l'eslicarbazépine – OXC et ESL – TRILEPTAL® ET ZEBINIX®

3.2.1) Indications

L'OXC et l'ESL sont 2 molécules indiquées dans le traitement des épilepsies avec crises partielles en association. L'ESC est réservée dans cette indication au patient adulte alors que l'OXC est indiquée dès 6 ans.

L'OXC est de plus indiquée en monothérapie dans le traitement des épilepsies avec crises partielles.

On peut noter que ces 2 molécules ne disposent pas d'indication dans le traitement des épilepsies avec crises généralisées y compris en ce qui concerne les CTCG.

3.2.2) Structure et propriétés pharmacologiques

L'OXC et l'ESL ont été formulées sur la base de la CBZ avec l'objectif d'en conserver l'efficacité tout en limitant les effets indésirables. Sur cette base, la description de ces molécules s'inscrira en référence à la molécule mère.

Il est à noter que l'ESL est formulée sous la forme d'acétate d'ESL et qu'il s'agit donc d'une prodrug qui nécessite un premier passage hépatique. De même, l'action de l'OXC serait médiée principalement par le dérivé mono-hydroxy (DMH), qui représente le métabolite actif issu de la réduction de l'OXC.

L'OXC et l'ESL sont des dérivés de la CBZ et appartiennent également à la famille des dérivés des dérivés du carboxamide. Leurs structures chimiques offrent une similitude avec les antidépresseurs tricycliques.

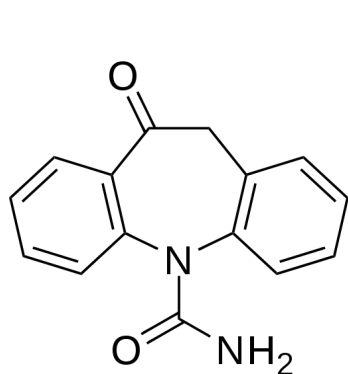


Figure 25 : formule développée de l'OXC

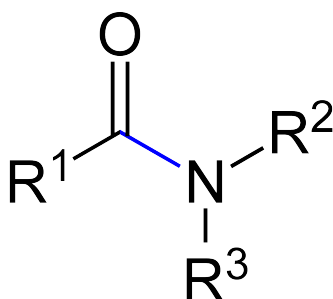


Figure 26 : formule type des carboxamides

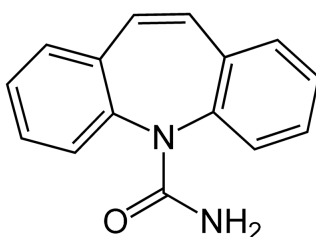


Figure 18 : formule développée de la CBZ

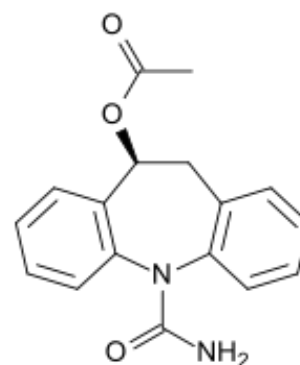


Figure 27 : formule développée de l'ESL

Au niveau pharmacologique, leur mécanisme d'action supposé procède comme pour la CBZ d'une inhibition des VGSCs.

3.2.3) Place dans la stratégie thérapeutique

Il est à noter que dans l'étude SANAD, la CBZ montrait une tendance non significative à un plus court temps de rémission à 1 an. L'OXC se situait elle au niveau de la LTG sur le temps d'échec au traitement, suggérant ainsi une meilleure tolérance que son aînée. L'ESL de formulation plus récente ne faisait pas partie des molécules évaluées par l'étude SANAD.

3.2.4) Points communs sur le profil de tolérance

OXC et ESL présentent des précautions d'usage très proches qui recoupent un certains nombres d'observation formulées pour la CBZ.

(a) Effets cutanés

Ainsi les réactions d'hypersensibilité, incluant des atteintes cutanées (SJS, NET), hépatiques et sanguine (DRESS) sont une contre-indication majeure à l'utilisation de ces molécules. Cependant, à la différence de leur aînée, un hémogramme et un bilan hépatique n'est pas systématiquement demandé à l'introduction du traitement. Il conviendra dans ce cadre de distinguer les effets cutanés non graves et fréquents ne nécessitant pas une consultation en urgence des réactions cutanées avec fièvre et affaiblissement générale, qui sont rares (<1/1000) mais potentiellement mortelles. En cas d'antécédent de réactions d'hypersensibilité avec la CBZ, il faut prendre en compte les risques de réactions croisées avant d'opérer une substitution par l'OXC ou l'ESL. Cette prudence peut même s'étendre aux patients ayant développés une réaction à la PHT ou au PB, des cas de réactions croisées avec la CBZ ayant été décrits entre ces molécules.

(b) Effets sur l'équilibre hydro-électrique

De même, le risque d'hyponatrémie est mentionné pour l'OXC et l'ESL, avec une fréquence plus importante pour l'OXC (2,7% des patients) que pour l'ESL (<1% des patients). Une vigilance est ainsi demandée pour les patients souffrant de pathologies ou prenant des traitements les exposants à un risque accru d'hyponatrémie (diurétiques, desmopressine, IRSS, CBZ). Cette vigilance s'articulera autour de 2 actions. Tout d'abord repérer les signes cliniques d'une hyponatrémie qui regroupent une aggravation des crises, une confusion, une diminution de la conscience, une rétention liquidienne qui peut être objectivée par une prise de poids. Ensuite il conviendra de renforcer le contrôle de la natrémie par des ionogrammes plus fréquents. Par ailleurs, une mesure du sodium sérique sera réalisée en routine pour tous les patients dans le cadre du suivi du traitement.

(c) Effets neurologiques

L'OXC et l'ESL présentent comme tous les antiépileptiques des effets indésirables fréquents mettant en jeu la tolérance neurologique (vertiges, somnolence, céphalées, tremblements, fatigue, troubles de l'accommodation et diplopie) et digestive (pesanteur gastrique, nausées, diarrhées, vomissement). Ces effets sont souvent transitoires et concernent surtout la phase d'installation du traitement.

Du fait de leur proximité structurelle avec les antidépresseurs tricycliques, une interaction avec les IMAO est théoriquement possible.

A la différence de la CBZ, il n'est pas noté de prises de poids pour l'OXC et l'ESL.

Ces molécules présentent donc un profil de tolérance similaire, héritée de la CBZ, mais qui semble atténué en particulier sur les paramètres hépatiques et le poids.

(d) Différences sur le profil de tolérance

Des différences existent cependant. Ainsi, l'ESL ne semble pas entraîner d'alopécie contrairement à la CBZ et à l'OXC. Au niveau de la tolérance cardiaque, l'ESL présente une contre-indication en cas de BAV de deuxième ou troisième degré car il a été observé un allongement de l'espace PR lors des essais cliniques. Une prudence est donc recommandée pour les patients présentant des pathologies défavorables (baisse du niveau de thyroxine, troubles de la conduction cardiaque) ou prenant des traitements ayant un effet sur l'allongement de l'espace PR. L'OXC ne présente pas cette contre-indication même si ces effets ont pu être observé de façon très rare.

3.2.5) *Points communs sur les interactions cinétiques*

(a) Des interactions cinétiques plus faibles que la CBZ mais pas nulles

L'OXC et l'ESL sont des inducteurs faibles des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450, alors que la CBZ en est un inducteur puissant. Le risque d'interaction cinétique des 2 molécules filles est donc plus faible mais pas nul, et il faut le prendre en compte. Cependant cet effet inducteur n'est pas le seul à prendre en considération. En effet les effets cinétiques de l'OXC et de l'ESL intègrent également leur action sur l'inhibition du CYP2C19 et l'induction de l'UDP-glucuronyl transférase, ce dernier mécanisme apparaissant plutôt à dose élevée.

(b) Interaction avec les autres anti-épileptiques

En synthèse, leurs interactions avec les autres médicaments anti-épileptiques concernent essentiellement les molécules d'anciennes générations. Ainsi l'association avec la CBZ résulte en une diminution de la concentration de l'ensemble des composants de l'association par induction réciproque via le cytochrome P450. Ce type d'association semble par ailleurs à éviter du fait de leur proximité pharmacologique, avec un risque de cumul des effets indésirables avéré en particulier au niveau neurologique avec une augmentation nette des cas de diplopie, de sensation vertigineuse, de coordination anormale.

L'association avec la PHT et le PB qui exercent une inhibition forte du cytochrome P450 résulte en une diminution de la concentration de l'ESL et du DMH. La PHT et le PB voient en revanche leur concentration augmentée par le biais de l'inhibition sur le CYP2C19. Cette interaction apparaît cependant seulement quand l'OXC et l'ESL sont utilisées à forte dose.

Concernant les molécules plus récentes, on peut noter une légère diminution de la concentration de la LTG. Cet effet met en jeu une augmentation de la clairance à la LTG par induction de l'UDP-glucuronyl transférase. Aucune recommandation d'adaptation posologique n'est formulée, cependant une prudence est à observer au cas par cas compte-tenu de la variabilité inter-individuelle.

(c) Interaction avec la contraception orale

En ce qui concerne les traitements qui sortent du champ de l'épilepsie, l'interaction principale à prendre en compte concerne la diminution forte de l'exposition aux estro-progestatifs qui peut conduire à une inefficacité de la contraception hormonale. Cela doit conduire les patientes à envisager un autre type de contraception.

3.2.6) Particularités de l'ESL au niveau cinétique

De même, une adaptation posologique de la simvastatine (ZOCOR[®], LODALES[®]) doit être envisagée car une dose de 800 mg d'ESL suffirait à diminuer de 50% l'exposition systémique à la simvastatine. Le mécanisme sous-jacent est une inhibition du CYP 3A4. En conséquence, il semble prudent d'adopter les mêmes précautions avec l'atorvastatine (TAHOR[®]). Ainsi les résultats du bilan lipidique devront être analysés en tenant compte de ce paramètre. Au cas par cas, il faudra envisager la prescription d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas du cytochrome P450 3A4 : fluvastatine (LESCOL[®]), pravastatine (ELISOR[®], VASTEN[®]), rosuvastatine (CRESTOR[®]). Une prudence doit cependant être observée pour la dernière molécule citée, car il a été montré que l'exposition systémique à la rosuvastatine pouvait être diminuée en association à l'ESL, et ce du fait d'un mécanisme potentiellement indépendant de l'induction hépatique.

Enfin, une diminution faible mais statistiquement significative de l'exposition à la S-warfarine en présence d'ESL a été notée, ce qui implique un contrôle adéquat de l'INR.

3.2.7) Grossesse et allaitement

Le CRAT recommande de rassurer la patiente exposée à l'OXC pendant sa grossesse. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées sont en effet très nombreuses et favorables en ce qui concerne le risque malformatif, et cela malgré un pouvoir tératogène montré chez le rat. Les informations concernant le devenir cognitif des enfants nés de mères épileptiques sont peu nombreuses, à la différence de la CBZ dont les données sont nombreuses, parfois controversées mais globalement rassurantes.

En ce qui concerne l'allaitement, il faut noter que l'OXC passe dans le lait et représente un risque potentiel sur la diminution des facteurs pro-coagulants vitamine K dépendant. La recommandation est donc d'éviter l'allaitement.

En ce qui concerne l'ESL, le recul clinique est extrêmement faible. Les recommandations qui s'appliquent sont donc non spécifiques. En ce qui concerne l'allaitement, le principe de précaution prévaut et celui-ci n'est pas recommandé compte-tenu du passage dans le lait maternel.

3.2.8) Posologie et suivi thérapeutique

L'OXC possède l'avantage d'être efficace dès le premier palier fixé à 600 mg/j (8-10 mg/kg/j). La montée posologique se fera par palier de 600 mg/j maximum à intervalle régulier d'une semaine, jusqu'à une dose maximale fixée à 2400 mg/j (32-40 mg/kg/j). L'OXC s'administre toujours en deux prises par jour.

Chez l'enfant, la posologie initiale est de 8-10 mg/kg/j et peut être augmentée par palier maximum de 10 mg/kg/j. En général les doses efficaces se situent autour de 30 mg/kg/j et sont donc atteintes en environ 3 semaines. La dose maximale est fixée à 46 mg/kg/j.

L'ESL possède l'intérêt d'une prise unique et d'un schéma de montée posologique simple. Ainsi la dose initiale sera de 400 mg/j qui sera augmentée à 800 mg/j au bout de 1 à 2 semaines. Cette dose thérapeutique pourra être augmentée à 1200 mg/j en fonction de la réponse clinique.

3.2.9) Formes pharmaceutiques et présentations

L'OXC existe sous forme de comprimés pelliculés avec 3 dosages à 150 mg, 300 mg et 600 mg. Ces comprimés pelliculés possèdent une barre de sécabilité qui permet une ingestion plus facile. En revanche l'équivalence des doses entre les demi comprimés n'est, à la différence d'un vrai comprimé sécable, pas garantie. Le pharmacien devra donc mettre en garde le patient sur cette caractéristique. L'OXC existe également sous la forme d'une suspension buvable utile en pédiatrie. Le système retenu est celui d'une seringue associé à un système d'adaptateur qui se fixe sur le goulot. Il faudra rappeler aux patients et à sa famille de bien agiter le flacon avant utilisation et de retourner celui-ci au moment du remplissage de la seringue.

L'ESL existe sous la forme d'un comprimé à 800 mg. Contrairement à l'OXC, ce comprimé est un vrai comprimé sécable qui peut donc être coupé. Ainsi une prescription type d'ESL comportera la prise d'un demi-comprimé d'ESL pendant 1 à 2 semaines, suivi de la prise d'un comprimé unique qui sera éventuellement augmentée à 1,5 comprimé par jour en fonction de la réponse clinique.

3.3) La gabapentine et la prégabaline – GBP et PGB – NEURONTIN® et LYRICA®

3.3.1) Indications

La GBP et la PGB sont indiquées dans le traitement des épilepsies avec crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. La PGB est restreinte à une utilisation en association alors que la GBP est indiquée en monothérapie à partir de 12 ans.

Ces deux molécules présentent également des indications dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et la PGB possède en plus une indication dans le traitement de l'anxiété généralisée.

3.3.2) Structures et propriétés pharmacologiques

La GBP est le fruit d'une recherche orientée sur une cible gabaergique. La PGB qui dérive de la GBP possède également des points communs structuraux avec le GABA. Ces molécules possèdent en effet une fonction acide et une fonction amine séparées par 3 atomes de carbone. Ces deux molécules appartiennent à la famille des gabapentinoïdes.

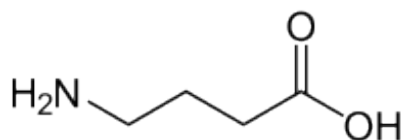


Figure 28 : formule développée du GABA

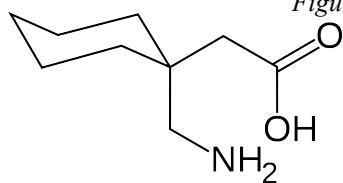


Figure 29 : formule développée de la GBP

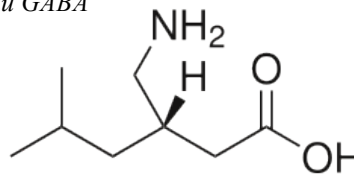


Figure 30 : formule développée de la PGB

Initialement, la GBP était décrite comme des gabamimétiques indirects et peut encore être classées de cette manière selon les sources. Son action résulterait d'une stimulation de glutamate décarboxylase avec une augmentation de la synthèse de GABA au dépend du glutamate. Cette hypothèse inclut également une action qui favoriserait la libération du GABA au niveau de la fente synaptique.

Dans un deuxième temps une autre hypothèse de mécanisme d'action a été avancée. Celle-ci met en jeu une interaction au niveau de la sous-unité $\alpha_2\delta$ d'un canal calcique voltage dépendant à tropisme central.

À ce jour, l'action sur la sous-unité $\alpha_2\delta$ semble constituer le seul mécanisme d'action de la PGB alors que la GBP présenterait cet effet plus une possible action gabaergique.

Enfin, il a été suggéré que la GBP et la PGB pourrait interagir avec la composante dopaminergique du système de récompense. Cette propriété serait à l'origine de l'emploi détourné de ces molécules dans la population des toxicomanes.

3.3.3) Place dans la stratégie thérapeutique

La GBP constitue essentiellement une seconde intention dans la prise en charge des épilepsies avec crises partielles, à l'exception du traitement de l'épilepsie de la personne âgée secondaire à un accident vasculaire. Dans cette étiologie pharmacosensible, l'efficacité de la GBP est suffisante et son profil de tolérance à faible dose est favorable. La GBP a été incluse dans le bras A de l'étude SANAD. Elle n'a pas montré d'intérêt par rapport à la CBZ en raison d'une efficacité inférieure.

En ce qui concerne la PGB, il manque de recul pour lui attribuer une place précise en seconde intention. On notera cependant un profil différent de son aînée avec une efficacité beaucoup plus importante au détriment de la tolérance.

3.3.4) Différences cinétiques

Si la PGB et la GBP sont proches d'un point de vue pharmacodynamique, ces molécules présentent des différences significatives en ce qui concerne leur pharmacocinétique. En effet, l'absorption de la PGB apparaît plus rapide, plus complète et plus linéaire que celle de la GBP. La PGB est absorbée à 90% avec un Cmax atteint en moins d'une heure, alors que la GBP a une biodisponibilité variant entre 30 et 60% en fonction de la dose pour un Cmax atteint entre 3 et 4 heures après administration orale. Ces différences peuvent expliquer le dose range très différent pour 2 molécules si proches d'un point de vue structural.

Ces deux molécules sont non liées aux protéines plasmatiques et éliminées à 100% par voie rénale.

3.3.5) Points communs sur les interactions cinétiques

PGB et GBP ne provoquent pas d'interactions avec les autres anti-épileptiques ni avec la contraception orale.

La GBP présente cependant une augmentation de 44% de son ASC en présence de morphine, pouvant entraîner une dépression du SNC. Plus généralement, l'association des gabapentinoïdes avec d'autres dépresseurs du SNC doit être étroitement suivi du fait du risque de majoration de la somnolence et des effets cognitifs, des cas allant jusqu'à la dépression respiratoire et au coma ayant été notifiés en expérience post-commercialisation.

3.3.6) Des profils de tolérance proches

(a) Troubles neurologiques

GBP et PGB entraînent très fréquemment une somnolence, des étourdissements et de l'ataxie.

Il semble que ces effets soient plus importants pour la PGB. Bien que le RCP précise que leur intensité est généralement légère à modérée, ces effets ont conduits à des sorties d'étude. De plus, des cas graves allant jusqu'à la perte de connaissance ont été rapportés. Ces troubles neurologiques font l'objet de précautions d'emplois qui incitent à la plus grande prudence pour la prescription aux personnes âgées, des cas de chute ayant été notifiés. Ces troubles sont cependant décrits comme transitoires.

Une sensation ébrieuse est fréquemment décrite, de même que des troubles de la mémoire, des céphalées, des tremblements et des difficultés de coordination.

(b) Réactions d'hypersensibilité

La GBP peut entraîner de façon rare des réactions d'hypersensibilité comme le syndrome DRESS, des NETs mais aussi des oedème de Quincke. Le syndrome DRESS fait l'objet de précautions d'emplois.

La PGB présente les mêmes risques mais ce sont les oedèmes de Quincke qui font l'objet de précautions d'emplois. Une attention particulière devra être observée aux symptômes de gonflement de la partie haute du corps ; visage, zone péri-orale et voies aériennes supérieures. Un arrêt immédiat du traitement s'impose alors.

(c) Troubles généraux

Les gabapentinoïdes entraînent fréquemment une prise de poids accompagnée d'une augmentation de l'appétit. Le RCP de la PGB précise même de prêter une attention particulière aux patients diabétiques dont le traitement hypoglycémiant doit être adaptée si besoin.

De même, des oedèmes peuvent apparaître de façon fréquente pour les deux molécules, et cela semble constituer une signature de la famille des gabapentinoïdes. Pour la PGB, des cas rares d'insuffisances cardiaques congestives réversibles à l'arrêt du traitement sont décrits.

(d) Troubles digestifs

Le système digestif est fréquemment le siège d'effets indésirables liés à l'utilisation des gabapentinoïdes. Si des nausées et des vomissements sont rapportés, l'utilisation de ces deux molécules semble plus fortement corrélées à un ralentissement du tractus gastro-intestinal inférieur suivi de constipation, flatulence et dyspepsie. La GBP a d'ailleurs été évaluée avec succès comme anti-émétique (192) et il a été montré qu'ajoutée en association, celle-ci entraîne plus d'inconfort digestif que les anti-épileptiques majeurs (193).

Le RCP de la PGB précise que le ralentissement du tractus gastro-intestinal a été rapporté en particulier chez les patients prenant concomitamment un traitement opiacé. Il est recommandé dans ce cadre de prendre des mesures de prévention de la constipation, en particulier si le patient est âgé ou de sexe féminin.

Les données de pharmacovigilance indiquent également une fréquente apparition de sécheresses buccales et de la gorge, plus rarement de sécheresse nasale. Ces troubles peuvent s'accompagner de problèmes dentaires tels que les gingivites.

(e) Troubles visuels

Les deux molécules peuvent être associées comme de nombreux antiépileptique à des épisodes de diplopie.

En revanche, la PGB semble posséder une toxicité particulière au niveau ophtalmologique. En effet ont été rapportées des baisses de l'acuité visuelle et des modifications du champ visuel. Ces incidents qui font l'objet de précautions d'emploi sont le plus souvent transitoires mais doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux. En effet, le RCP de la PGB pose la question de la réversibilité de l'effet en précisant que cette symptomatologie pourrait être corrigée ou simplement améliorée à l'arrêt du traitement. Un cas de perte de la vue a été notifié.

(f) Troubles du système immunitaire

La GBP entraîne fréquemment une diminution de la lignée blanche. Cette diminution mise en évidence par les examens biologiques semble trouver un prolongement clinique avec des notifications très fréquentes d'infections virales alors que celles-ci sont peu fréquentes avec la PGB. On remarquera d'ailleurs que des affections comme les myalgies, les arthralgies, dyspnée, bronchite, pharyngite, toux et rhinite sont fréquemment notifiées.

(g) Pancréatites

Du fait de leur faible métabolisation hépatique, les gabapentinoïdes semblent bien tolérés au niveau hépatique. Il faut cependant noter que le RCP de la GBP précise que l'apparition d'une pancréatite aiguë nécessite l'arrêt du traitement.

(h) Troubles sexuels

Impuissance et troubles de l'érection sont fréquemment notifiés avec l'utilisation des gabapentinoïdes.

(i) Troubles cardio-vasculaires

Quelques cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été décrites avec la PGB. De plus elle peut entraîner un allongement de l'espace PR.

Des effets sur la tension sont rapportés pour les deux molécules mais ne font pas l'objet de précaution d'emploi.

(j) Troubles psychiatriques et risque de mésusage

Comme tous les antiépileptiques, les gabapentinoïdes font l'objet d'une précaution d'emploi relative au risque de suicide.

GBP et PGB peuvent en effet entraîner des troubles de l'humeur, une irritabilité, une labilité émotionnelle sans pour autant que ce risque apparaisse supérieur aux autres anti-épileptiques.

En revanche, les gabapentinoïdes semblent être plus spécifiquement impliqués dans un risque de mésusage impliquant les sujets avec une histoire de toxicomanie (194). Possiblement en relation avec sa pharmacocinétique plus rapide, le risque semble plus élevé avec la PGB. Celle-ci possède d'ailleurs une indication dans les troubles anxieux généralisés qui rend compte de ses effets psycho-actifs. Cet effet doit donc être pris en compte et n'est pas univoque. La PGB pourrait être utilisée comme substitut chez des patients suivis (195) mais est également faire l'objet d'utilisation détournée chez des patients à risques (196).

3.3.7) Contre-indications

GBP et PGB sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité.

3.3.8) Grossesse et allaitement

Les données disponibles sont insuffisantes et les gabapentinoïdes doivent être évités en cas de grossesse et d'allaitement.

3.3.9) Posologie et suivi thérapeutique

La GBP possède un schéma de titration initial d'augmentation de doses par paliers de 300 mg/j pendant les trois premiers jours. Dans le traitement de l'épilepsie, la possibilité est ouverte de commencer directement à 900 mg en trois prises. Puis l'augmentation posologique va se continuer par palier de 300 mg/j tous les deux à trois jours, jusqu'à une dose maximale fixée à 3 600 mg/j et qui sera atteinte en trois semaines. La durée maximale entre deux prises doit être inférieure à douze heures pour éviter la recrudescence de crises.

Chez l'enfant la dose initiale est comprise entre 10 et 15 mg/kg pour atteindre une posologie efficace entre 25 et 35 mg/kg. La posologie maximale autorisée est de 50 mg/kg.

Les concentrations plasmatiques efficaces oscillent entre 2 et 20 mg/l et le suivi thérapeutique sera éventuellement utile en cas d'adaptation posologique pour cause d'insuffisance rénale ou pour évaluer la saturation qui peut intervenir au niveau de la résorption chez certains patients.

La PGB peut être instaurée à la dose de 150 mg/j en deux ou trois prises qui peut être doublés toutes les semaines pendant deux semaines pour atteindre la dose maximale de 600 mg/j.

3.3.10) Formes pharmaceutiques et présentations

La GBP est utilisée sous forme sèche avec des gélules pour les petits dosages à 100, 300 et 400 mg. Elles peuvent être ouvertes et le contenu mélangé à des aliments car son goût est très amer. Les comprimés sont réservés à l'adulte et présentent des dosages plus élevés de 600 mg et 800 mg.

La PGB se présente uniquement sous forme de gélules à 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg. Les conditionnements varient entre cinquante-six et quatre-vingt-quatre gélules en fonction des dosages.

4) Les nouveaux antiépileptiques

Parmi ces nouveaux anti-épileptiques, on distingue le lacosamide (LCS), le pérampandol (PER) et la rétigabine (RTG).

Comme tout anti-épileptique récent, leur indication est l'épilepsie partielle en association. Ces molécules présentent toutes l'avantage d'explorer une nouvelle voie pharmacologique. Le recul clinique est en revanche faible et la place dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore définie. Leur utilisation chez la femme enceinte et allaitante est également déconseillée.

Dans l'attente d'avoir un retour d'utilisation plus conséquent, ce travail prend le parti de présenter ces molécules du point de vue de leur originalité pharmacologique, puis de mettre en balance leur forces et leurs faiblesses afin d'en envisager leurs caractéristiques les plus saillantes.

4.1) Le lacosamide – LCS – VIMPAT®

4.1.1) Structure et pharmacologie

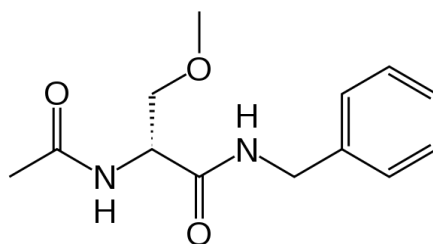


Figure 31 : formule développée du LCS

Le LCS présente un enchaînement de deux fonctions amides et un noyau benzénique lui conférant un caractère aromatique. Cette structure comprend donc des similitudes avec la CBZ et ses dérivés. Elle présente également des différences en particulier du fait de l'absence de structure tricyclique.

Cette ressemblance relative se retrouve dans la pharmacologie. Le LCS agirait sur l'inhibition des VGSCs de façon phase dépendante. Ainsi l'efficacité du LCS serait spécifique de la sous-population des VGSCs en phase d'inactivation lente, phénomène qui apparaîtrait sous son influence à un potentiel de membrane abaissé (197). L'avantage théorique avancé est que ce phénomène d'inactivation lente est bien représenté au niveau des tissus épileptiques, conférant ainsi une spécificité d'action au LCS.

Ce point de vue pharmacologique ouvre des perspectives intéressantes. Il faut cependant le relativiser par la connaissance relative que nous avons de la pharmacologie in vivo. En outre, certaines publications viennent remettre en cause la spécificité d'action du LCS, lui conférant en parallèle un léger effet sur l'inactivation rapide. D'autre part, il apparaîtrait que l'ESL présente le même mode d'action, avec un effet légèrement inférieur in vitro mais une spécificité plus grande (198).

4.1.2) Forces et faiblesses du LCS

(a) Les forces du LCS

Le LCS semble présenter un profil de tolérance favorable, où les effets neurologiques sont dominés par la présence de vertiges auxquels il faudra veiller. Ils sont en effet à l'origine de blessures accidentelles et de chutes. Le RCP du LCS présente par ailleurs très peu de précautions d'emplois.

Dans la méta-analyse de Costa, le LCS présentait un excellent rapport efficacité / tolérance mais ces informations sont à confirmer en utilisation clinique quotidienne (156). Le taux de rétention observé après l'ouverture des bras traitements lors de l'extension des études de phase III est conforme à ce qui se retrouve en général dans ce type d'études (199).

Le LCS présente peu d'interactions cinétiques avec les autres traitements. La transformation hépatique ne représente en effet que 5% de son métabolisme. Il faudra cependant prendre en compte l'association avec des inducteurs enzymatiques fort comme les dérivés azolés, le ritonavir et la clarithromycine. De même son association à de puissants inhibiteurs enzymatiques comme la rifampicine et le millepertuis peut conduire à une augmentation du LCS. En revanche, aucune interaction n'a été observée avec la CBZ et le VPA.

Enfin, le LCS présente une possibilité de titration rapide pour laquelle il faudra surveiller les effets neurologiques.

(b) Les faiblesses du LCS

Du fait de la présence d'un noyau aromatique dans sa structure, le risque d'hypersensibilité ne peut pas être complètement écarté et des NETs et syndrome DRESS ont été notifiés de façon rare en post-commercialisation. Il faut cependant noter que ces risques ne font pour l'instant pas l'objet de précautions d'emplois. La possibilité d'une titration rapide est également rassurante sur ce point.

Le LCS peut entraîner un allongement de l'espace PR de façon peu fréquente et il faut donc prendre garde au risque de BAV. Les patients doivent être informés des signes du BAV, en particulier quand ils sont âgés ou associés à d'autres traitements provoquant ce risque. De plus la présence d'un BAV connu du deuxième ou troisième degré constitue une contre-indication à l'utilisation du LCS.

4.1.3) Informations pratiques

Le LCS se met en place par paliers de une semaine, en commençant à la dose de 50 mg deux fois par jour, puis de 100 mg deux fois par jour qui constitue la dose thérapeutique initiale. Des paliers de 50 mg deux fois par jour peuvent être réalisés chaque semaine jusqu'à la dose maximale de 400 mg/j.

Le LCS se présente sous forme de comprimés de 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg.

4.2) La rétigabine - RTG – TROBALT®

4.2.1) Structure et pharmacologie

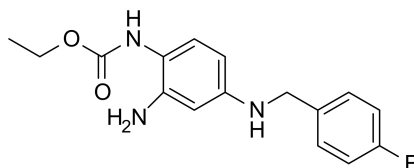


Figure 32 : formule développée de la RTG

La RTG présente une structure originale à deux noyaux aromatiques. Cette structure différente est à l'origine d'un mécanisme d'action nouveau. La RTG favorise l'ouverture de VGKCs et permet ainsi un flux sortant de potassium qui va contribuer à stabiliser le potentiel de repos de membrane et diminuer l'excitabilité neuronale.

4.2.2) Forces et faiblesses de la RTG

(a) Les forces de la RTG

La RTG possède un mécanisme d'action original qui peut constituer une alternative par rapport à l'ensemble des molécules existantes. Sur certains syndromes impliquant les canaux potassiques comme les BFNS (200) ou certaines encéphalopathies, l'utilisation de la RTG pourrait apporter une réponse spécifique.

La RTG est transformée en dérivés N-glucuroconjugués et peut subir une N-acétylation. La RTG ne présente pas d'interactions cinétiques avec le cytochrome P450 et est neutre d'un point de vue cinétique. La CBZ et la PHT peuvent cependant diminuer son ASC de l'ordre de 30%. Les données d'interaction avec la contraception orale mériteraient d'être plus précises.

(b) Les faiblesses de la RTG

L'utilisation de la RTG est limitée en seconde intention d'association, en particulier du fait de problèmes oculaires importants qui consistent en une modification de la pigmentation des tissus oculaires. Certains cas ont été associés à des troubles visuels. Cet effet n'est pas expliqué et son pronostic mal connu. Il impose la réalisation de fond d'œil fréquente et une grande prudence est recommandée. La modification pigmentaire peut également toucher la peau, de façon concomitante ou indépendante de l'atteinte oculaire.

De plus, la RTG possède des particularités concernant la tolérance à court terme. Des troubles psychiatriques graves incluant manifestations psychotiques, confusions et hallucinations peuvent apparaître dans les huit premières semaines du traitement et nécessitent l'arrêt du traitement. Une rétention urinaire peut également être observée suivant les mêmes délais. Une prudence doit donc être observée chez les patients à risque et les patients doivent être avertis.

Enfin, la RTG peut allonger l'intervalle QT imposant la prudence chez la personne âgée, en hypokaliémie, présentant une insuffisance cardiaque ou ventriculaire.

4.2.3) Informations pratiques

Le traitement commence à 300 mg/j en trois prises et peut être augmenté par palier de 150 mg/j chaque semaine. La dose efficace est comprise en 600 mg/j et 1 200 mg/j.

La RTG existe en comprimés aux dosages de 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg.

4.3) Le pérampanel – PER - FYCOMPA®

4.3.1) Structure et pharmacologie

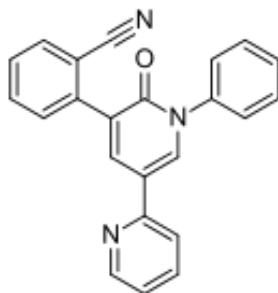


Figure 33 : formule développée du PER

Le PER présente une structure substituée par de nombreux sites aromatiques. Son mécanisme d'action est original car c'est le premier antagoniste sélectif des récepteurs AMPA. Il n'est pas compétitif.

4.3.2) Forces et faiblesses du PER

(a) Forces du PER

Son mécanisme d'action original lui permet de constituer une réelle alternative thérapeutique. Les études de phase III montrent un fort taux de patients libres de crises avec le PER, ce qui peut laisser supposer une grande activité de cette molécule sur certains types de patients.

Le PER ne nécessite qu'une seule prise par jour.

(b) Faiblesses du PER

Le PER présente une tolérance qui semble fortement se dégrader avec l'augmentation de la dose à 12 mg. De plus, il diminue l'exposition aux progestatifs à cette dose.

Le PER entraîne des réactions d'agressivité et un comportement irritable chez certains patients dont l'intensité est modérée et qui semble dose-dépendant. Cependant dans de rares cas ces réactions sont plus fortes et s'accompagnent d'intentions de nuire à autrui et l'agressivité peut se traduire physiquement.

Le PER subit une oxydation hépatique sans que les mécanismes soient bien connus. Le PER est sensible à l'action des inducteurs enzymatiques, qu'ils appartiennent à la classe des anti-épileptiques (CBZ, PHT, OXC) ou à une autre classe. La baisse de l'exposition au PER s'est traduite par une efficacité moindre dans les études. De la même façon des inhibiteurs enzymatiques connus comme les dérivés azolés, mais pas le VPA, augmente son exposition. Le PER a un faible impact sur les autres antiépileptiques, sauf l'OXC qui est augmentée sans qu'il y ait de précisions sur le DMH.

La structure du PER fait craindre des effets idiosyncrasiques.

4.3.3) Informations pratiques

Le traitement est initié à la dose de 2 mg/j puis le second palier est de 4 mg/j et constitue la dose minimale thérapeutique. La posologie peut être augmentée par palier de 2 mg/j jusqu'à atteindre 12 mg/j. La durée des paliers varie de une à deux semaines en fonction des molécules associées.

Partie IV :

Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient épileptique

Après avoir décrit la maladie épileptique, ses principales problématiques et les principaux traitements, le rôle du pharmacien dans la prise en charge sera abordée dans cette dernière partie.

Pour cela ce travail prend le parti d'utiliser une méthode largement éprouvée dans le domaine du marketing. Cette méthode, le SWOT, permet de positionner un produit dans son marché. Elle présente l'avantage d'une grande transversalité et sera reprise ici pour évaluer comment une offre – le service du pharmacien d'officine – peut se positionner de façon adéquate dans un environnement – la prise en charge de la maladie épileptique en France.

Dans un deuxième temps, ce travail proposera une stratégie qui permettra de porter le positionnement. Cette stratégie s'articulera autour de grands leviers qu'il s'agira d'actionner en les déclinant sous forme d'objectifs. Ces objectifs représentent les actions à mener concrètement par les collaborateurs de l'officine.

Le choix d'inscrire les actions dans une stratégie présente au moins deux avantages :

- Le premier avantage est que la réflexion stratégique pose des jalons et donne du sens à l'action. Ainsi les actions menées au quotidien dans l'officine peuvent être mises en perspective auprès de l'équipe, mais aussi des partenaires et des patients.
- Le deuxième avantage est que la réflexion stratégique permet de mesurer l'efficacité de son action et de la modifier si nécessaire. En ce sens elle permet un pilotage de l'activité.

1) Le positionnement de l'officine dans le domaine de l'épilepsie

1.1) La méthode SWOT

Le SWOT représente la synthèse d'une analyse marketing identifiant les forces (Strengths), les faiblesses (Weaknesses), les opportunités (Opportunities) et les menaces (Threats) (201).

<u>Forces</u> 1. Connaissance du médicament 2. Établissement local et accès facile (pas de RDV, plages horaires larges) 3. Relation directe et personnelle entre le patient et l'équipe officinale	<u>Faiblesses</u> 1. Pas de connaissance épileptologique fine 2. Espace ouvert posant le problème de la confidentialité
<u>Opportunités</u> 1. Importance du médicament dans la prise en charge de l'épilepsie 2. Des attentes fortes des patients épileptiques 3. Loi HPST renforce le rôle du pharmacien dans le domaine de la prévention et du diagnostic d'éducation thérapeutique	<u>Menaces</u> 1. Pathologie complexe en particulier quand le patient présente une pharmacorésistance 2. File active de patients épileptiques souvent faible

De la présentation synthétique des différentes analyses il est aisément possible de ressortir les piliers sur lesquels va reposer le projet.

1.1.1) Le pharmacien doit garantir le bon usage des médicaments anti-épileptiques

La grande force du pharmacien est sa connaissance du médicament, et celui-ci occupe une place centrale dans la prise en charge de l'épilepsie. Ainsi le pharmacien peut apporter une forte valeur ajoutée en étant le garant du bon usage des anti-épileptiques. L'éventail des problématiques est large et le pharmacien pourra apporter sa valeur ajoutée dans quatre domaines principaux :

- Les modalités de prise, en particulier lors de la mise en place d'un nouveau traitement.
- La prévention des effets indésirables éventuels et la conduite à tenir le cas échéant.
- Le récapitulatif des examens biologiques et/ou médicaux liés à la mise en place et/ou suivi d'un traitement.
- Les co-prescriptions surtout quand l'anti-épileptique en place n'est pas dénué d'effets cinétiques.

Le pharmacien doit donc cultiver l'excellence dans son champ de compétence protégé qui sera la connaissance du médicament anti-épileptique.

Afin de limiter le risque de confusion, les problématiques évoquées ci-dessus seront traitées électivement au cours de différents entretiens avec le patient. La compétence technique du pharmacien sur le médicament devra donc se doubler d'une compétence de communiquant. Le questionnement représentera ainsi une étape clé qui permettra au pharmacien d'organiser sa communication au regard de la situation particulière du patient.

1.1.2) L'officine doit être une permanence au service de l'alliance thérapeutique

La limite de l'action du pharmacien est représentée par sa connaissance très relative de la pathologie épileptique qui représente le champ réservé du neurologue. Fort de cette connaissance, le neurologue doit encourager le patient à aborder des aspects beaucoup plus personnels de son existence. Un climat de confiance absolue s'installe idéalement dans ce « couple » neurologue-personne épileptique et le projet thérapeutique qui en découle est d'autant plus pertinent que leurs échanges sont de qualité. Il faut donc intégrer que le trépied de l'alliance thérapeutique - patient, neurologue, traitement - est fondamental dans la prise en charge de l'épilepsie.

Le pharmacien devra donc assumer pleinement sa qualité d'acteur décentré de la prise en charge et devra développer avec le patient une proximité qui prend en considération la relation singulière que cette personne entretient avec son neurologue.

Dès lors le pharmacien devra s'imprégner du projet thérapeutique et capitaliser sur les forces de l'exercice officinal qui propose une permanence, c'est-à-dire un point d'ancrage local et ouvert sur de larges plages horaires, pour favoriser la réussite de ce projet.

Ce point interroge donc la capacité du titulaire à convaincre son équipe d'investir la relation au patient de façon extrêmement professionnelle. Bien se situer sur l'échiquier du soin exigera une maîtrise des grands déterminants de la pathologie et de sa prise en charge afin de comprendre l'action du neurologue à partir de la prescription et du récit du patient.

1.1.3) L'officine doit devenir un point de convergence des initiatives

L'épilepsie est une pathologie avec un fort retentissement personnel. Les attentes des personnes épileptiques vont donc souvent dépasser le simple cadre de leur traitement. Ce besoin d'accompagnement peut être problématisé selon trois grands thèmes :

- La stigmatisation
- Les restrictions
- L'éducation thérapeutique

L'officine peut représenter un point de convergence où des actions sont menées pour aider le patient sur ces trois grands thèmes. Les nouvelles dispositions législatives encouragent d'ailleurs le pharmacien à prendre le relai du corps médical sur ces aspects d'environnement de la maladie.

La mise en œuvre de ces actions ne peut cependant s'exercer de façon isolée mais doit être le fruit d'une approche transversale avec l'ensemble des acteurs concernés. Dans cet objectif, la mise en œuvre de partenariats formels et l'utilisation d'outils validés doit garantir le professionnalisme de ces initiatives.

Ces ambitions interrogent donc la volonté du titulaire à déployer son effort entrepreneurial au-delà du cadre classique de l'exercice officinal.

1.1.4) Garantir la confidentialité

Si l'officine est une structure ouverte avec tous les avantages que cela suppose, cette caractéristique pose aussi la question de la confidentialité. Cette problématique n'est pas spécifique de l'épilepsie mais semble encore plus aiguë tant cette pathologie est source de stigmatisation.

Le pharmacien devra en conséquence prendre les mesures nécessaires pour garantir la confidentialité, en invitant dès que nécessaire le patient à venir échanger au sein de l'espace dit de confidentialité devenu obligatoire.

1.2) Les facteurs clés de succès et les inhibiteurs clés de la prise en charge du patient épileptique à l'officine.

La méthode SWOT nous a conduit à proposer quatre piliers de la prise en charge des personnes épileptiques à l'officine. Les conditions requises pour mettre en place ces piliers, couramment appelées facteurs clés de succès, sont les suivantes :

- Volonté du titulaire d'ériger la prise en charge de l'épilepsie en priorité de l'officine.
- Connaissance parfaite des traitements et des grands déterminants de la prescription.
- Connaissances des principaux syndromes et des éléments majeurs qui conditionnent le pronostique et le vécu du patient épileptique.

A l'inverse, les conditions qui peuvent conduire à l'échec peuvent être isolées, c'est la notion d'inhibiteur clé :

- File active de patients épileptiques faible ne permettant pas un effet d'expérience.

1.3) L'USP (Unique Selling Proposition)

L'USP est une méthode utilisée en marketing pour positionner un produit en y associant l'énoncé de sa promesse.

L'intérêt de l'USP est de formaliser en une phrase courte l'essence de l'offre.

Toutes les actions menées par la suite devront être cohérente et donner corps à l'USP.

Ce travail se propose d'énoncer comme suit l'USP de l'officine idéale pour la prise en charge du patient épileptique :

« Un foyer d'initiatives local et accessible qui garantit aux personnes épileptiques le bon usage du traitement dans le respect de l'alliance thérapeutique et de la confidentialité ».

1.4) La stratégie et les leviers d'action du pharmacien d'officine

1.4.1) *La stratégie d'orientation spécialisée*

Le premier des facteurs clés de succès énoncés précédemment établit que la prise en charge du patient épileptique doit être érigée en priorité de l'officine. Le titulaire s'engage donc à orienter son activité autour de cette pathologie.

Il n'y a pas pour autant de spécialisation au sens d'une sélection de la file active de patients. On préférera donc parler d'une orientation spécialisée de l'activité.

Cette orientation spécialisée de l'officine consiste donc à prendre en charge de façon spécifique et différenciée la personne épileptique parmi d'autres typologies de patients et de clients.

1.4.2) Les leviers stratégiques d'une officine ayant une orientation spécialisée dans le domaine de l'épilepsie

(a) Levier 1 : mise en place d'un système de vigilance adapté

Le positionnement de ce que nous appellerons à présent l'officine d'orientation spécialisée épilepsie fait ressortir comme élément central le bon usage du médicament dans le respect de l'alliance thérapeutique.

En cohérence avec ce cœur de positionnement, le premier levier stratégique concernera les vigilances. La notion de vigilance semble en effet parfaitement répondre à la problématique posée car elle permet l'alliance thérapeutique – la vigilance n'est pas le contrôle – et est assez large pour englober tout le concept de bon usage du médicament.

(b) Levier 2 : accompagner la personne épileptique en partenariat avec toutes les parties-prenantes

Pour le pharmacien, le choix de suivre une stratégie d'orientation spécialisée dans l'épilepsie implique de prendre en considération toutes les particularités d'une pathologie qui n'en manque pas.

Rappelons que la définition donnée par l'ILAE prend en compte les aspects purement pathologiques et y ajoute les séquelles psychologiques et sociales. La personne épileptique va en effet expérimenter l'anxiété anticipatoire caractéristique de l'état épileptique, plus le poids des restrictions et le fardeau de la stigmatisation.

L'accompagnement des patients va donc se jouer sur ces deux versants ; l'un thérapeutique et l'autre psycho-social.

Pour cela, l'action du pharmacien doit entrer en résonnance avec l'ensemble du réseau de soin. L'officine devient de cette manière le foyer où convergent différentes initiatives et le foyer qui renvoie ses propres initiatives vers le réseau.

2) La mise en place d'un système de vigilance adapté

Ce travail propose de retenir cinq objectifs de vigilance spécifiques de la prise en charge par les anti-épileptiques.

- Détecter tous les risques liés au suicide.
- Garantir qu'aucune grossesse sera non préparée.
- Prendre en charge le phénomène idiosyncrasique.
- Donner des conseils hygiéno-diététiques pour prévenir le risque sur le métabolisme osseux.
- Prévenir certains risques spécifiques.

2.1) Détecter tous les risques liés au suicide

Suite à l'alerte donnée par la FDA le 21 janvier 2008, le RCP de toutes les spécialités pharmaceutiques possède un chapitre consacré au risque de suicide. Décrite ou non, cette démarche positionne le pharmacien devant une double problématique :

- S'assurer que le patient ne présente pas un risque avéré de suicide.
- S'assurer que le patient n'a pas abandonné son traitement par crainte de courir un risque.

2.1.1) *Vigilance à mettre en œuvre vis-à-vis du risque avéré de suicide*

Il est à noter que le pharmacien d'officine bénéficie ici d'un poste d'observation privilégié. En voyant le patient évoluer dans l'espace social de la pharmacie, il peut déceler des indices de dépression dans le comportement de son patient (retrait, désintérêt, etc.).

De même la délivrance du médicament peut offrir un moment de convivialité propice pour évaluer l'humeur du patient.

Devant un tableau évoquant une dépression ou des signes d'anhédonie, le pharmacien doit user de tout son tact et sa psychologie pour poser la question des idées noires.

Une réponse positive constituera alors un motif de consultation en urgence.

Si le pharmacien ne peut pas poser la question ou que la réponse est négative, il peut inviter le patient à remplir le test NDDI-E disponible sur le site de l'épilepsie foundation. Dans ce cadre, fabriquer un outil de traduction et d'interprétation des résultats peut se révéler utile pour les patients qui n'ont pas de notion d'anglais. Le pharmacien doit alors trouver les arguments pertinents pour que le patient lui communique rapidement les résultats.

Même si le score NDDI-E est inférieur à 15 et que le patient ne présente pas d'idée noire, devant toute suspicion le pharmacien devra amener le patient à bien préparer sa prochaine consultation neurologique, en lui conseillant par exemple d'y aborder la question du moral.

Aborder cette problématique d'un point de vue émotionnellement neutre - l'utilisation d'ATD peut améliorer le contrôle des crises - peut être plus adapté avec certains patients.

Devant des facteurs de gravité comme une épilepsies réfractaire ou une épilepsie du lobe temporal, la présence de TPM, LEV, LTG, PER, RTG dans le traitement, des antécédents personnels de troubles psychiatriques, un isolement social le pharmacien doit prendre la responsabilité de contacter le neurologue.

2.1.2) *Vigilance à mettre en œuvre vis-à-vis du risque sur le suivi du traitement*

L'anxiété fait partie du spectre de l'épilepsie, en particulier chez les patients réfractaires, et elle est associée à un risque accru de dépression. Ainsi un patient anxieux questionnant le pharmacien sur l'allégation relative au risque de suicide peut être à risque du point de vue de l'observance.

Le pharmacien devra donc rassurer et faire référence au projet thérapeutique établi avec le neurologue. Bien maîtrisée, la technique de l'entretien motivationnelle peut aider le patient à reprendre confiance dans le projet thérapeutique. La présence d'un anti-épileptique normothymique dans le traitement peut le cas échéant constituer un argument factuel rassurant.

Le pharmacien doit inviter le patient à discuter de ses craintes avec son neurologue lors de la prochaine consultation. La présence d'une forte anxiété peut être une indication à avancer la date de la prochaine consultation.

Dans tous les cas, le pharmacien devra s'assurer que la périodicité des renouvellements est compatible avec une bonne observance.

2.2) Garantir qu'aucune grossesse sera non préparée

La problématique de la grossesse s'articule autour de deux messages clés :

- Le premier message est que la grossesse de la patiente épileptique est possible et se passe bien dans la grande majorité des cas.
- Le deuxième message est que la grossesse doit être préparée en amont. Le traitement sera réévalué et cela nécessitera une période d'observation dont le couple doit avoir conscience.

Le pharmacien doit donc se faire le relai de ces messages importants auprès de toutes les femmes en âge d'avoir des enfants. Il peut probablement gagner en efficacité en adaptant ces messages en fonction des patientes et en s'assurant que toutes les précautions sont bien en place.

2.2.1) *La patiente qui souhaite avoir un enfant.*

Il appartiendra donc au pharmacien d'indiquer l'existence de consultations pré-conceptionnelles et de s'assurer que son désir de grossesse a bien été discuté avec son neurologue.

En face d'une femme dont l'épilepsie est contrôlée depuis longtemps par des doses faibles de LTG, de LEV ou de CBZ le pharmacien pourra se montrer rassurant et appuyer sur le premier message. La prescription d'acide folique à 5mg sera un signal positif à prendre en compte.

Sous réserve que le sujet ait bien été abordé par le neurologue, il conviendra alors de réexpliquer l'importance du premier trimestre de grossesse afin de préparer la patiente au suivi intense dont elle va faire l'objet – dosage sanguin des anti-épileptiques avec adaptation possible des doses traitement en particulier avec la LTG et le LEV, deux échographies rapprochées plus le suivi de grossesse standard.

A l'opposé une femme présentant une épilepsie pharmaco-résistante difficilement contrôlée en polythérapie devra prendre conscience que le chemin qui la sépare de la grossesse comporte plusieurs étapes. Le maintien d'une contraception sera donc utile dans un premier temps et il appartiendra au pharmacien d'axer sa vigilance sur ce point.

Rassurer les patientes sur le fait que la contraception et les anti-épileptiques ne diminuent pas la fertilité est important dans ce contexte. S'assurer que la contraception a fait l'objet d'une concertation récente entre le gynécologue et le neurologue permet de contrôler que le désir de grossesse a bien été pris en compte. Pour tout ce qui sort de la contraception, il est impératif de laisser au neurologue le monopole total de la prise en charge. Tact et empathie seront nécessaires pour accompagner la patiente dans cette démarche qui suscitera chez elle beaucoup d'espérance et d'inquiétudes légitimes.

2.2.2) La patiente qui ne souhaite pas d'enfant.

La première mission du pharmacien est de prévenir le risque lié à un changement des aspirations de la patiente. Cela sera particulièrement important chez la patiente bien stabilisée depuis longtemps grâce au VPA. En effet dans ce cas les consultations peuvent s'espacer et la perception du danger peut diminuer de concert. La relation de proximité qu'entretient le pharmacien avec les patientes représente une sécurité qu'il lui appartient de cultiver.

La deuxième mission du pharmacien est de s'assurer de l'efficacité de la contraception quand la méthode retenue est la contraception orale. Dans ce cadre, les deux situations les plus probables sont celles d'une patiente jeune en monothérapie soit à la LTG soit à la CBZ

Dans le cas où la patiente est sous LTG alors le pharmacien devra interroger la patiente sur la chronologie d'introduction des deux traitements, sur l'adaptation posologique éventuelle de la LTG, et s'assurer que la patiente ne respecte pas la fenêtre thérapeutique de la contraception. De plus la patiente doit être invitée à se méfier de toute hémorragie de privation qui pourrait signifier une diminution de l'efficacité contraceptive de sa pilule sous l'effet de la LTG. Les hémorragies de privation devront être différenciées du phénomène de spotting (petits saignements vaginaux) qui traduit l'instabilité de l'endomètre sous l'effet de l'imprégnation hormonale continue. Ces interactions entre LTG et EE et/ou progestatif peuvent également être observé avec le DIU au LNG (MIRENA®).

Dans le cas où la patiente est sous CBZ alors la contraception orale est déconseillée mais pas contre-indiquée. Le pharmacien devra systématiquement interroger la patiente sur la chronologie d'introduction des deux traitements et s'assurer que l'instauration de la contraception orale a pris en compte la CBZ. La contraception orale adaptée est le plus souvent représentée par la pilule normo-dosée à 50 γ d'EE (STEDIRIL®).

Les règles de conduite à tenir en cas d'oubli de la contraception orale devront être systématiquement rappelées. Il faudra expliquer spécifiquement la conduite à tenir dans le cas où la fenêtre thérapeutique n'est pas respectée, et il est souhaitable que la documentation remise à cette occasion différencie bien ces deux situations.

2.3) Prendre en charge le phénomène idiosyncrasique

Un phénomène idiosyncrasique est par définition propre à chaque individu. Il est donc impossible de garantir une totale sécurité par rapport à ce risque.

Cependant les données de pharmacovigilance ont permis de préciser les circonstances d'apparition de ce type d'effets indésirables. Ainsi le pharmacien va pouvoir adapter sa communication au moment d'instaurer le traitement.

La prudence sera la règle devant toute manifestation évoquant un phénomène idiosyncrasique. Le pharmacien devra cependant distinguer les facteurs de gravité des symptômes pour adapter le niveau d'urgence de l'orientation qui en découle.

2.3.1) *Les effets indésirables idiosyncrasiques induits par les anti-épileptiques*

Il apparaît que les toxidermies médicamenteuses sous antiépileptique sont principalement représentées par les NETs et le syndrome DRESS :

- Les NETS apparaissent en générale sous 15 jours après l'instauration du traitement et se traduiront in fine par un décollement de la peau.
- Le syndrome DRESS pourra apparaître après 6 à 8 semaines de traitement et l'éruption cutanée n'est qu'un élément d'une atteinte systémique plus générale. Ainsi les réactions cutanées ne constitueront pas nécessairement le symptôme central et cette toxidermie représente en ce sens un cas particulier.

Les toxidermies graves sont plus fréquentes avec les anti-épileptiques à structure aromatique dont la CBZ et ses dérivés - l'OXC et l'ESL- le PB, la PHT, et la LTG. La famille des sulfamidés - TPM et ZNS – est également à risque.

En ce qui concerne la CBZ et ses dérivés, la présence de l'allèle HLA-B1502 majore le risque de NETs et sa recherche est donc recommandée, en particulier chez les populations thaïlandaises et chinoises Han où la prévalence de cette allèle est importante (environ 10%).

En ce qui concerne la LTG, son association avec le VPA majore très fortement le risque. C'est pourquoi il est d'usage que cette association soit conduite exclusivement entre les mains d'épileptologues confirmés.

Des cas de réactions croisées entre anti-épileptiques aromatiques ont été décrites et font l'objet de précautions d'emploi. Il semble prudent d'étendre sa vigilance à l'ensemble des anti-épileptiques cités ci-dessus et de considérer à risque tout patient présentant des antécédents de toxidermies graves.

Les conditions d'instauration du traitement sont également des facteurs influençant le risque. Ainsi des phases de montée posologique trop rapides favorisent l'apparition de toxidermies.

Cette évaluation du risque va conditionner le discours du pharmacien lors de la délivrance initiale. Un équilibre doit être trouvé entre la nécessité de prévenir le patient et le devoir d'encourager le projet thérapeutique. Interroger le patient sur le discours du neurologue est indispensable pour renforcer l'alliance thérapeutique.

2.3.2) Conduite à tenir en cas d'éruption cutanée

Le point sensible est ici qu'il faut distinguer le rash cutané bénin qui prend la forme d'un exanthème maculo-papuleux banal de la toxidermie grave nécessitant un arrêt immédiat du traitement et des examens complémentaires. Le pharmacien n'a pas de rôle dans le diagnostic et il ne lui appartient donc pas de statuer sur ces points. En revanche, le pharmacien doit opérer le tri pharmaceutique et il devra prendre en compte les facteurs de gravités des symptômes pour orienter le patient.

(a) Exanthème sans signe de gravité

Si le tableau clinique se résume à un érythème prurigineux sans fièvre, le patient doit être vigilant et surveiller l'apparition de signes de gravité. Le pharmacien doit conseiller au patient de continuer son traitement en attendant de contacter son neurologue. Il faut relativiser l'urgence de la situation et un délai de 24 à 48 heures est possible si aucun signe de gravité n'apparaît. Il semble préférable qu'aucune augmentation de dose ne soit cependant observée pendant ce délai.

Le pharmacien doit dans ce cas tenir compte de l'anxiété que peut générer ce type de situation chez le patient, en particulier chez ceux qui lisent la notice. Une solution efficace réside dans une information adéquate au moment de la délivrance initiale. Idéalement les effets cutanés auront été mentionnés, la fréquence des effets graves relativisée, et la notice expliquée.

(b) Exanthème avec signes de gravité

En revanche, s'il y a présence d'un seul signe de gravité, il est nécessaire de consulter un médecin en urgence et l'antiépileptique devra être arrêté immédiatement. Il faut bien entendu alerter le neurologue car il est idéal que celui-ci puisse piloter, à défaut d'examiner le patient lui-même, la prise en charge du patient. Les signes de gravité possible sont les suivants :

- Fièvre supérieure à 38 °C souvent accompagné d'un syndrome pseudo-grippal (NET et DRESS).
- Boutons au centre rougeâtre ou plaques circulaires au centre desquelles se trouve une cloque (NET).
- Adénopathies essentiellement au niveau du cou, des aisselles ou de l'aisselle (DRESS).
- Ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des yeux et des organes génitaux (NET).
- Œdème du visage (DRESS).

Au delà des critères de gravité symptomatiques, le pharmacien pourra également s'appuyer sur des éléments de contexte. Au premier rang de ces éléments viennent bien sûr la nature de l'anti-épileptique et/ou la présence d'antécédents personnels. D'autres facteurs de gravité tels que le phénotype asiatiques pour la CBZ et ses dérivés, l'association LTG-VPA, la vitesse de titration seront à prendre en compte.

(c) Le cas particulier du tableau infectieux sans exanthème

Les réactions d'hypersensibilité au médicament (syndrome DRESS) pourront se déclarer après une prise relativement longue de 6 à 8 semaines et l'atteinte systémique pourra précéder l'atteinte cutanée. La présence d'un tableau infectieux suite à l'introduction d'un anti-épileptique doit donc alerter le pharmacien. La réalisation de tests biologiques, recherche d'une hyperéosinophilie et des marqueurs de la cytolyse hépatique, doit donc être motivée si elle n'est pas prévue en routine.

2.4) Donner des conseils hygiéno-diététiques pour prévenir le risque sur le métabolisme osseux

Entretenir une exposition solaire minimale, respecter des apports en calcium et en vitamine D adéquats, maintenir un niveau d'exercice suffisant, éviter les facteurs de risque (tabac, alcool) sont des conseils qui doivent être donnés aux patients.

Une supplémentation calcique et en vitamine D doit être envisagée en particulier pour les patients prenant des médicaments inducteurs enzymatiques.

L'évaluation de la densité minérale osseuse du patient est un examen qui a toute sa place dans le suivi du patient épileptique. Enfin, une prise concomitante d'inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) constituera un point de vigilance supplémentaire.

2.5) Prévenir certains risques spécifiques

2.5.1) *Les risques liés à l'utilisation de la CBZ et de ses dérivés*

Dans les nouvelles missions du pharmacien figure le suivi du traitement des patients sous anticoagulant. Il faut noter dans ce cadre que la CBZ peut provoquer une diminution de l'effet des antivitaminiques K par induction de leur métabolisme hépatiques. Une surveillance plus fréquente de l'INR est ainsi recommandée et une adaptation du traitement anticoagulant devra être réalisée si nécessaire à l'introduction et au retrait de la CBZ.

Il faudra encourager un switch du PRADAXA vers un autre NACO non sensible à l'induction enzymatique.

À doses normales, la CBZ possède un pouvoir hyponatrémiant qu'il conviendra de prendre en considération en particulier lorsque le patient présente une hypertension artérielle qui sera traitée par un diurétique thiazidique.

De même, lorsque le pharmacien disposera du ionogramme du patient, il devra surveiller d'éventuelles hyponatrémie, hypokaliémie et acidoses métaboliques qui peuvent signer un surdosage en CBZ.

L'ensemble de ces précautions sont élargies aux dérivés que sont l'ESL et l'OXC.

2.5.2) Les risques liés à l'utilisation du VPA

Le VPA présente un risque au niveau hépatique, qui apparaît le plus souvent entre la 2ème et la 12ème semaine. Ce phénomène est très rare mais le patient pourra en prendre connaissance dans la notice. Ainsi pour mener son rôle de garant du bon usage du médicament dans le respect de l'alliance thérapeutique, le pharmacien doit prendre les devants. Il s'agit d'expliquer que la notice prend en considération un phénomène très rare qu'il convient de relativiser. Ce faisant, le pharmacien indique au patient les signes d'appels - grande fatigue et réapparition de crises épileptiques – en prenant soin de valoriser le choix du neurologue – molécule de référence en terme d'efficacité, fort recul clinique-.

Compte-tenu de l'implication du pharmacien sur le suivi des traitements anticoagulants oraux, une vigilance toute particulière sera apportée aux signes d'appels évoquant un risque hémorragique pour les patients prenant conjointement du VPA et des anticoagulants. En effet, il peut être craint que les effets des anticoagulants et les effets anti-agrégants plaquettaires du VPA s'additionnent.

Le pharmacien sera ainsi attentif à d'éventuelles ecchymoses, épistaxis, saignement des gencives, hémorragies sous-conjonctivales et hémorragies de privation d'abondance anormale.

Enfin, pour les patients sous anticoagulants et sous VPA, il semble prudent d'éviter l'association à l'AAS à dose antalgique ou aux AINS.

La présence de sang dans les urines, dans les selles (couleur noire et odeur nauséabonde), des vomissements de sang ou une pâleur excessive (hémorragie interne) évoqueront un surdosage ou des étiologies beaucoup plus graves et nécessiteront une prise en charge en urgence à laquelle il faudra prendre soin d'associer le neurologue.

2.5.3) Les risques liés à l'utilisation de la LTG

Les points de vigilance de la LTG concernent essentiellement le risque cutané et la contraception associée chez la jeune femme. Ils ont ainsi été largement décrits ci-dessus.

Enfin, la LTG doit faire l'objet d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque psychiatrique. Elle est en effet largement utilisée chez des patients présentant un terrain dépressif du fait de ses propriétés normo-thymiques validées par une indication dans le traitement des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires. Cependant des cas de troubles pseudo-schizophréniques sont décrits avec l'utilisation prolongée de la molécule. On sait par ailleurs que ces symptômes rentrent dans le spectre de la dépression du patient épileptique. Ainsi peut-on se questionner sur un effet d'échappement lié à l'utilisation de la LTG et maintenir une vigilance au long cours.

2.5.4) Les risques liés à l'utilisation du LEV

Des 4 grandes molécules utilisées couramment en monothérapie, le LEV est l'antiépileptique le plus récent. Dans ce cadre la mission de pharmacovigilance du pharmacien, et des autres acteurs de la chaîne de soin, est particulièrement importante et permettra d'affiner la connaissance du LEV.

Compte-tenu du risque que représente le macrogole qui diminue l'absorption du LEV, le pharmacien devra éviter de conseiller la classe thérapeutique des laxatifs osmotiques et orienter son conseil vers des laxatifs salins en cas de constipation chronique, ou des laxatifs irritants en cas de constipation occasionnelle.

2.5.5) Les risques liés à l'utilisation du TPM et du ZNS

Le ZNS et le TPM sont 2 molécules utilisées prioritairement en association dans le cadre d'épilepsie pharmacorésistantes. Ces 2 molécules présentent l'avantage d'un spectre large, d'une efficacité anti-épileptique reconnue, mais sont aussi associées à des effets indésirables spécifiques qui découlent en partie de leurs caractéristiques structurales.

Le rôle du pharmacien sera important dans la prévention de ces effets indésirables, en particulier en recommandant aux patients une bonne hydratation. Dans le cadre d'une prescription chez l'enfant, il est du rôle du pharmacien de faire part aux patients de l'attention qu'ils doivent apporter à d'éventuels signes d'hypohidrose et de coups de chaleur.

De même, en raison de leur effet sur le poids, ces molécules sont exposées au risque de mésusage que le pharmacien devra participer à prévenir, en particulier lorsque la prescription de ces molécules n'émane pas d'un neurologue. Il devra également mettre en garde les patients maigres de bien surveiller leur poids et leur alimentation.

Enfin, une prudence toute particulière doit être apportée aux associations médicamenteuses. Il semble prudent d'encadrer et de limiter dans la limite du possible toutes les associations médicamenteuses avec des sulfamides ou des molécules avec une activité connexe.

Les diurétiques, les médicaments avec une composante atropinique, les antidiabétiques par voie orale ne sont pas contre-indiqués mais la vigilance du pharmacien devra être renforcée devant tout signe d'acidose, d'hypovolémie, de sécheresse cutanée, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

Il faut également noter le profil de tolérance particulièrement défavorable du TPM qui nécessitera une grande vigilance du pharmacien, en particulier lorsque celui-ci est utilisé en association avec le VPA.

2.5.6) Les risques liés à l'utilisation de la GBP et de la PGB

Du fait de sa cinétique beaucoup plus rapide, la PGB semble avoir un profil de tolérance beaucoup moins favorable que la GBP, en particulier en ce qui concerne les usages détournés par les toxicomanes. Le pharmacien doit jouer son rôle de prévention de façon active et signaler tout abus. Il pourra se reporter au schéma de prévention du projet régional de santé de son Agence Régionale de Santé (ARS).

2.5.7) Les risques liés à l'utilisation des nouvelles molécules anti-épileptiques

Élever le niveau de vigilance lors de la délivrance des nouvelles molécules est un principe de bon sens. La vigilance doit naturellement porter sur les effets psychiatriques et idiosyncrasiques. Cela se justifie d'autant plus le PER et la RTG semblent provoquer de l'agressivité et que les trois nouvelles molécules présentent des noyaux aromatiques.

Pour la RTG, la prise en compte du risque oculaire et/ou cutané doit faire l'objet d'une veille spécifique en s'assurant que :

- Le patient a satisfait aux examens ophtalmologiques nécessaires.
- La peau ne se teinte pas de bleu et qu'aucune gêne visuelle n'est ressentie.

2.5.8) Les risques liés à l'association VPA-LTG

L'association VPA-LTG est particulièrement à risque, en particulier à l'instauration du traitement où le risque cutané de la LTG est fortement augmenté.

Cependant cette association est synergique et peut constituer une solution thérapeutique efficace.

La mention du risque ne doit donc pas masquer l'intérêt potentiel de l'association. Dans ce cas de figure, il s'agit donc pour le pharmacien de s'assurer que le patient possède le moyen de contacter le neurologue rapidement. Toute manifestation cutanée doit faire l'objet d'une consultation médicale en urgence.

2.5.9) Les risques liés à l'utilisation du millepertuis

Le millepertuis est utilisé dans de nombreuses spécialités d'automédication (MILDAC[®], PROSOFT[®], PROCAMIL[®], ELUSANE MILLEPERTUIS[®], ARKOGELULES MILLEPERTUIS[®]) dans l'indication des manifestations dépressives légères et transitoires. Compte-tenu du caractère parfois infraclinique de la dépression des personnes épileptiques, ce principe actif pourrait faire l'objet d'un conseil qui serait extrêmement dangereux. En effet, il peut interagir avec l'ensemble des anticonvulsivants métabolisés pour en diminuer l'efficacité. En outre, il peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux et son utilisation pourrait donc entraîner une grossesse non désirée. L'utilisation de ce principe actif chez les patients épileptiques semble donc à proscrire pour toutes ces raisons.

3) Accompagner la personne épileptique en partenariat avec toutes les parties-prenantes

Le premier levier d'action du pharmacien est de garantir la sécurité du patient en déployant des objectifs de vigilance précis et spécifiques. Au-delà de ce périmètre, le pharmacien doit s'impliquer sur le suivi des patients sans facteur de risque.

C'est l'objet du deuxième levier stratégique qui concerne l'accompagnement de la personne épileptique. Quatre types d'objectifs répondants à quatre problématiques majeurs du suivi du patient épileptique seront proposés :

- Optimiser l'observance car le traitement occupe une place centrale dans la prise en charge.
- Proposer un entretien de préparation à la consultation épileptologique car c'est un temps majeur de la prise en charge.
- Participer à l'éducation thérapeutique car le patient doit devenir acteur de sa maladie.
- Mettre en place une base documentaire et de veille car l'information est un vecteur clé de l'autonomie du patient.

3.1) Optimiser l'observance

La question de l'observance est centrale dans toutes les pathologies chroniques. Spécifiquement dans le domaine de l'épilepsie, le défaut d'observance toucherait près de 40% des patients (202). Le défaut d'observance est statistiquement corrélé à un moins bon contrôle des crises (203). À partir des bases de données du système de santé américain, il a été calculé que le coût supplémentaire induit par le défaut d'observance correspond à plus de 2 000 \$/patient/an en frais d'hospitalisation (202). Dans cette étude, le patient était classé en défaut d'observance quand ses prises réelles étaient inférieures à 80% de ses prises théoriques.

Le pharmacien a un grand rôle à jouer sur le respect de l'observance et il jouit pour cela d'un poste d'observation privilégiée : un simple contrôle de la périodicité des renouvellements lui suffit en effet pour constater un écart.

Le cas échéant, l'objectif de la délivrance sera d'amener le patient à corriger cette situation.

3.1.1) *Première étape : obtenir l'accord du patient*

En pratique, la première étape consiste à obtenir l'accord du patient pour travailler sur l'observance. Une succession de trois techniques de communication peut être menée :

- La question ouverte pour soulever le problème sans condamner le patient.
- La réponse à objection ou le traitement des réticences pour gagner le droit de progresser dans la discussion.
- La question orientée pour faire acter au patient qu'il faut traiter le problème.

Une fois l'adhésion du patient obtenue, des solutions peuvent être discutées avec le patient. Ce travail propose de retenir une démarche systématique fondée sur l'apport de trois solutions en cascade.

3.1.2) *Deuxième étape : proposer des solutions*

(a) Avancer la consultation épileptologique

La première des solutions est d'amener le patient à consulter son neurologue. En effet, le défaut d'observance remet en question l'alliance thérapeutique et invite donc le pharmacien à s'effacer derrière le neurologue. L'objectif de cette étape consiste à remotiver le patient sur le projet thérapeutique et le pharmacien peut susciter un regain d'investissement tout en restant dans son rôle. Il s'agit dès lors d'accompagner ce regain par la mise en place de solutions immédiates.

(b) Utiliser un carnet de crises

Dans cet objectif, la deuxième solution est d'inciter le patient à utiliser un carnet de crises. Ce document permet de comptabiliser des crises et d'apporter des informations sur le contexte de la pathologie. Les données essentielles qui y figurent sont les dates, l'heure de survenue des crises ainsi que les principaux facteurs favorisants. Un espace de commentaire libre peut également être présent afin que le patient puisse noter ses observations. Le carnet de crises permet également de noter les défauts de prises.

L'idée sous-jacente est de mettre en regard le défaut d'observance et la présence ou l'absence de crises. Le carnet de crises permet alors de prendre conscience des conséquences de la non-observance ou peut servir de base pour documenter une baisse de posologie par exemple.

Cette approche présente cependant un défaut majeur. Les raisons qui conduisent à un défaut d'observance (oubli, déni, perte de motivation, etc...) peuvent directement conduire à un défaut d'utilisation du carnet de crises.

Concernant le carnet de crises, il faut noter la mise à disposition récente de l'application téléphonique Epi & Me, développée par les équipes parisiennes grâce au soutien institutionnel du laboratoire UCB et sous l'égide du prestigieux Institut du Cerveau et de la Moëlle (ICM) (204).

Cette application possède de très nombreux avantages et ses fonctionnalités sont très étendues. Elle permet de :

- Déclarer et lister les crises d'épilepsies, en décrivant leurs caractéristiques sémiologiques et leurs contexte de survenue.
- Filmer les crises.
- Rapporter des facteurs favorisants, des effets indésirables potentiels des médicaments.
- Aider à la prise médicamenteuse en permettant d'enregistrer le traitement, et de noter un défaut de prise.
- Quantifier le sommeil.
- Générer des courbes de fréquence de survenue des crises en fonction de diverses influences.

Ce type d'outils nouveau est une opportunité offerte au pharmacien pour impliquer le patient dans la prise en charge de sa maladie. Pour rendre l'utilisation de l'application plus efficace, le pharmacien pourra présenter les fonctions prioritaires au regard de la problématique du patient.

Chez un patient non-observant, le pharmacien peut ainsi enregistrer le traitement en cours, régler des alarmes (cf point suivant), montrer où et comment renseigner les oublis de traitement et les crises.

Faire découvrir cette application demande d'investir le temps nécessaire pour que le patient comprenne son fonctionnement et son intérêt. Avec l'accord du patient, le pharmacien pourra évaluer en suivi son observance en s'appuyant sur les courbes que le système permet de générer.

3.1.3) Utiliser des reminders

La troisième solution consiste donc à apporter au patient une approche très concrète contre le défaut d'observance. L'utilisation intensive de reminders présente des preuves d'efficacité dans le domaine de l'épilepsie et sera donc choisie. Face aux stratégies de détournement qui seront possiblement activées par le patient, la règle est de combiner plusieurs médias. Cette méthode étant contraignante, il est préférable qu'elle soit mise en place par le patient et le pharmacien au moment de leur entretien.

La problématique de l'observance dans le domaine de l'épilepsie peut également se manifester à l'opposé par une trop grande observance. En effet l'anxiété anticipatoire représente un déterminant majeur de la psychologie des personnes épileptiques et peut faire le lit d'une hyper-observance. L'aliénation au traitement fournit une matrice au retrait social et à la chronicisation accélérée du statut de malade (sentiment de déclassement, phénomène de complaisance, etc.).

L'observance de la personne épileptique rend compte de son vécu de la maladie et constitue à ce titre un sujet sensible du point de vue des rapports humains. Il appartient au pharmacien de cultiver une proximité avec le patient sans tomber dans la complaisance et la routine. La maîtrise des techniques de communication et la mise en place de démarches standardisées vont aider à traiter le problème de l'observance avec professionnalisme.

Cette attention portée à l'observance est également une opportunité pour le pharmacien d'ouvrir la discussion avec son patient. À l'occasion des échanges que ces investigations suscitent, le patient va fournir au pharmacien des éléments sur son traitement et le vécu de la maladie. Cette matière devra idéalement être notée sur un support à usage interne de façon à constituer un historique du patient qui respecte les exigences de confidentialités. Cet historique constitue une base pour l'entretien de préparation à la consultation épileptologique.

3.2) Proposer un entretien de préparation à la consultation épileptologique

La consultation épileptologique est le moment fort de la prise en charge de la personne épileptique. C'est le moment où se construit et se renouvelle l'alliance thérapeutique. C'est pourquoi sa préparation est un élément de succès de la prise en charge, en particulier pour les patients qui ne présentent pas de facteurs de risque particuliers. Ce travail propose d'articuler cet entretien selon deux axes.

3.2.1) *Le contenu de l'entretien de préparation à la consultation épileptologique*

(a) Établir un historique des délivrances

Le premier axe de l'entretien de préparation de la consultation consiste à reprendre l'historique des délivrances depuis la dernière consultation. Comme évoqué ci-dessus, cet historique comprendra des éléments médicamenteux mais également non médicamenteux. Les objectifs de cette étape seront de :

- Ne rien oublier.
- Prendre du recul avant la consultation avec le neurologue.

(b) Faire une check liste des points à ne pas oublier

Le deuxième axe de l'entretien de préparation à la consultation est de passer en revue un certain nombre d'événements importants dont le patient ne s'ouvre pas nécessairement à l'occasion d'une délivrance classique. Les thèmes qui seront abordés comprendront :

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| - Le projet de grossesse. | - La conduite automobile. |
| - Le stress professionnel. | - Les activités sportives. |
| - Le stress familial. | - Les projets de voyage. |
| - L'humeur. | |

3.2.2) *Les modalités de déploiement de l'entretien de préparation à la consultation épileptologique*

Si l'objectif de cet entretien ne pose a priori pas de problèmes particuliers, son déploiement pose question. En effet, celui-ci doit être menée de façon très professionnelle, c'est-à-dire avec le souci constant d'être dans la préparation de la consultation et non dans le rôle du neurologue.

Une solution simple pour que le pharmacien reste en retrait est d'avoir recours à la forme écrite. La mise en œuvre d'un questionnaire standard peut facilement être adoptée pour le deuxième axe. La standardisation du premier axe requiert en revanche une approche semi-quantitative (ou quali-quantitative) qui peut être mise en place selon une démarche consensuelle.

Le degré de professionnalisation de cette démarche peut donc se régler et dépendra grandement de l'accueil que lui réserveront les partenaires du corps médical. Cela implique un rôle actif de la part du titulaire de l'officine qui devra interpeller et impliquer les professionnels locaux sur son offre de service. Un déploiement ultime consisterait en une mission reconnue et rémunérée par les instances de santé publique dans le cadre des actions d'accompagnement prévu par la loi HPST.

3.3) Participer à un programme d'éducation thérapeutique

3.3.1) Les concepts de l'éducation thérapeutiques

(a) Un concept plus ou moins large selon les définitions

Le concept d'éducation thérapeutique a été énoncé à l'origine par l'OMS en 1998. La définition très large qui en était donné présentait une force conceptuelle au détriment de son intérêt opérationnel. En cause la forte connotation éducationnelle de cette définition pouvait rentrer en conflit avec la dimension essentiellement médicale que souhaitait lui donner les pouvoirs publics. Cette définition a été précisée par le rapport Saout (205) qui la définit en ces termes « L'éducation thérapeutique s'entend comme un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins. Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événement intercurrents,...) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable. »

L'éducation thérapeutique peut donc se résumer à la réalisation de quatre actions :

- Acquérir des connaissances et des compétences sur sa maladie et le traitement.
- Comprendre et « s'approprier » sa maladie.
- Changer de comportements.
- Retrouver son autonomie.

(b) Un concept qui diffère de l'observance et des actions d'accompagnement

Il est intéressant de noter la différence entre le concept d'éducation thérapeutique basé sur le libre arbitre du patient et le concept d'observance qui quantifie l'adéquation entre une prescription et un comportement du patient. Ainsi l'article 84 de la loi HPST relatif à l'éducation thérapeutique la met en perspective comme suit : « L'éducation thérapeutique du patient s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle n'est pas opposable au malade et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à sa maladie. »

Le législateur introduit également une différence entre l'éducation thérapeutique qui s'inscrit dans l'action sociale et les actions d'accompagnement par des promoteurs (association de patients, industriels, caisses d'assurance maladie) dont les initiatives sortent de ce champ.

« Les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique. Elles ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie. »

(c) Au delà du concept, une mise en place très structurée

La loi HPST précise le cadre très structuré des programmes d'éducation thérapeutiques :

« Les programmes d'éducation thérapeutique du patient sont conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé. Ces programmes sont mis en œuvre au niveau local, après autorisation des agences régionales de santé. Ils sont proposés au malade par le médecin prescripteur et donnent lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé. »

De même la loi précise que « ces programmes d'apprentissage ainsi que les documents et autres supports relatifs à ces programmes sont soumis à une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis des associations mentionnées à l'article L. 1114-1 et pour une durée limitée. »

Ainsi le médecin traitant se trouve au centre du process. C'est en effet lui qui propose le programme au patient. Si le diagnostic éducatif lui est naturellement ouvert, celui-ci pourra cependant avoir été posé par d'autres professionnels impliqués dont le pharmacien. De même, le médecin ne sera pas nécessairement le « soignant-éducateur » ou « l'éducateur thérapeutique » et ce rôle peut être tenu par le pharmacien, sous réserve d'une formation validée dans le domaine de l'éducation thérapeutique. Dès lors, il appartiendra d'organiser le flux de l'information de telle sorte que le médecin puisse assurer à distance le suivi du programme.

3.3.2) Education thérapeutique et épilepsie

(a) Différents programmes mis en œuvre dans le domaine de l'épilepsie

Différents programmes d'éducation thérapeutique ont vu le jour dans le domaine de l'épilepsie. Deux types de programmes ont principalement été menés (206).

Tout d'abord des programmes émanant de structures hospitalières. Ils partent essentiellement d'initiatives individuelles. Ces programmes sont ainsi adaptés à la problématique de l'établissement et on note ainsi une tendance à la spécialisation : enfants, personnes handicapées, patients en attente de chirurgie.

Un autre type de programme également utilisé dans le milieu hospitalier consiste à utiliser une mallette d'éducation thérapeutique mise en œuvre par la société EDUSANTE grâce au financement de l'industriel EISAI. Cette mallette contient des outils et un programme qui alterne les entretiens individuels et les sessions de groupe. La cible de ce programme clé-en-main semble moins spécifique et permet donc de s'adapter à un plus large public. Un autre avantage est qu'ils ont été construits selon une méthodologie qui répond aux exigences normatives.

(b) Retour d'expérience

Le retour d'expérience sur ce programme clé-en-main montre les situations dans lesquelles le programme se déploie le plus facilement :

- Annonce du diagnostic.
- Gestion du patient et des traitements dans les cas de pharmacorésistance.
- Accompagnement lors d'un bilan chirurgical.

Les principales difficultés pour la mise-en-place de ce programme ont également été identifiées :

- Absence d'envie ou de disponibilité des patients.
- Hétérogénéité des situations pathologiques.
- Inadaptation des sessions collectives pour certains types de patients ou de situation

En plus de ces difficultés liées à la nature du programme, s'ajoutait le problème du financement à une époque (jusqu'à 2010) où les pouvoirs publics commençaient à peine à encourager réellement ce type d'initiatives. Ce programme est cependant toujours utilisé par de nombreux centres hospitaliers.

3.3.3) *Officine et éducation thérapeutique dans le cadre de l'épilepsie*

(a) Les obstacles

Les obstacles à l'implication du pharmacien dans la participation à un programme d'éducation thérapeutique dans le domaine de l'épilepsie sont encore nombreux. Le pharmacien va souffrir d'un manque de visibilité. En effet, le déploiement de ces programmes est aujourd'hui essentiellement hospitalier. Les intentions des pouvoirs publics sont cependant de développer ce concept en ambulatoire, mais la voie des centres hospitaliers locaux et des maisons de santé semble privilégiée. De même les grandes aires thérapeutiques du diabète, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, de l'asthme sont amenées à constituer les leviers de développement privilégiés de l'éducation thérapeutique en ambulatoire. Le financement de l'activité du pharmacien sera également compliqué à mettre en place dans la mesure où le décloisonnement voulu entre la ville et l'hôpital est un processus qui va prendre du temps à se construire. Le mouvement est pourtant lancé et il appartient au pharmacien de se construire une crédibilité pour émerger comme un acteur à part entière de l'éducation thérapeutique dans ce domaine.

(b) Les atouts du pharmacien

L'intégration de l'officine à un programme d'éducation thérapeutique présente cependant un certain nombre d'avantages dans des conditions définies. En effet, l'officine peut apporter une solution pour régler le problème identifié de la disponibilité des patients du fait de son accessibilité sur de larges plages horaires. Cela est en particulier vrai pour des patients dont la mobilité est souvent réduite du fait des restrictions sur la conduite automobile, ou de patients qui sont pris en charge dans des centres tertiaires éloignés de leur domicile. D'autre part, l'officine peut assurer un suivi efficace du programme. Le pharmacien peut en effet être présent au niveau du diagnostic éducatif, de la dispensation des modules du programme, et du suivi de son efficacité en particulier sur la dimension d'observance. On touche avec ce dernier point un élément particulièrement sensible. En effet, le législateur introduit

une différence entre observance et éducation thérapeutique. Cependant les pouvoirs publics se retrouvent devant un paradoxe quand il s'agit de montrer l'efficacité de tels programmes et que l'indicateur clé souvent proposé est la mesure de l'observance. Des processus impliquant la transmission des informations de délivrance par les caisses sont évoqués. Le pharmacien peut constituer une alternative simple et efficace en fournissant lui même les indicateurs objectifs de consommation médicamenteuse abondés de données qualitatives (ex baisse de posologie à l'initiative du patient, augmentation des délivrances pour cause de long voyage, etc...).

(c) Les moyens à mettre en œuvre

Malgré sa pertinence, la participation d'une officine dans un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients épileptiques semble encore loin d'être acquise. Cependant un titulaire impliqué peut prendre cette direction. La première étape est de prendre part à un réseau proposant un programme d'éducation thérapeutique. Les modalités de participation à ce réseau peuvent être évolutives et aller du simple recrutement de patients vers le réseau à une participation en tant qu'éducateur thérapeutique. La montée en puissance du pharmacien dans le réseau lui demandera de satisfaire aux exigences de formation et de communication que cela suppose. Pour cela, la mise en œuvre de phases pilotes peut apparaître comme une solution pertinente. La question de la rémunération du pharmacien pourra alors se poser à l'issue de ces phases pilotes, sur la base d'un fonctionnement validé dans lequel le pharmacien aura montré son utilité.

3.4) Mettre en place une base documentaire et de veille

Il est du rôle des partenaires de santé de promouvoir l'autonomie du patient vis-à-vis de sa maladie, en particulier quand celle-ci est chronique. Grâce à l'essor d'internet, le patient a l'opportunité de trouver à sa disposition un nombre très important d'informations. Il faut cependant relever que la qualité et l'impartialité de ses informations pose question. Le pharmacien peut mettre en place des actions pour améliorer la qualité des informations mises à disposition.

3.4.1) *Orienter le patient vers des sources d'informations fiables*

Tout d'abord, le pharmacien peut avoir un rôle de conseil dans le choix des sources. Il peut pour cela établir et mettre à jour une liste des sources de qualité.

(a) Sur support papier

Quelques ouvrages de référence à disposition des patients peuvent être indiqués, comme le guide à l'usage des patients et de leur entourage intitulé Épilepsies. Coordonné par un neurologue reconnu et impliquant les principales associations de patients, ce livre propose un format simple de réponse à des questions courantes. De même, sous réserve d'être évaluée a priori, la documentation fournie par les laboratoires pharmaceutiques possède souvent un excellent niveau de qualité. Enfin, pour les patients-experts et ceux qui veulent le devenir, l'abrégé Masson nommé Épilepsie offre un panorama complet de la pathologie d'un point de vue plus médical. Le pharmacien peut donc avoir cette documentation afin de la mettre en perspective auprès des patients.

Enfin, la base documentaire mise à disposition par le pharmacien pourra comporter un volet local. Son objectif est de simplifier le quotidien des patients en renseignant avec des informations concrètes les différentes démarches à effectuer. On peut citer pour l'exemple les démarches suivantes qui nécessitent des contacts locaux :

- Obtention du statut ALD.
- Remboursement des échographies supplémentaires dans le cadre de la grossesse.
- Autorisation temporaire d'aptitude à la conduite automobile.
- Inscription sur la liste des travailleurs handicapés.

(b) Sur support numérique

Sur le versant numérique, la même démarche peut être effectuée par le pharmacien avec la possibilité de mettre à jour une liste de sites internet de référence. Une étude menée en France a utilisé la méthode DISCERN pour évaluer la qualité des sites internet. Seulement six d'entre eux ont été retenus à l'issue de cette évaluation. L'étude conclue que la correspondance entre la qualité des sites et leur indexation peut être améliorée, confirmant ainsi la nécessité d'avoir des relais autres pour promouvoir une information de qualité.

3.4.2) Prévenir le patient en cas d'informations partielles et/ou erronées

A côté de cette démarche d'orientation positive du patient vers des sources d'information fiables et pertinentes, le pharmacien doit également exercer un rôle de prévention concernant les informations partielles et/ou erronées. Deux phénomènes sont généralement associés à un niveau d'information dégradé : le buzz et les forums.

(a) Le phénomène de buzz

En ce qui concerne le phénomène de buzz, il convient en préambule d'établir que le média social d'amplification dédié est à ce jour twitter. Ce travail propose la démarche suivante pour opérer une veille numérique qui s'appuie donc sur le média. Le principe est que le pharmacien ouvre un premier compte twitter dit entrant. Celui-ci sera abonné à l'ensemble des comptes issus de la recherche #épilepsie et autres mots clés relatifs à la pathologie. Ce compte entrant peut servir de base de veille et l'information relevée est classée selon trois modalités : intéressant, sans intérêt, dangereux. Un deuxième compte twitter dit sortant est créé à l'attention de followers qui sont les personnes épileptiques de l'officine utilisant ce réseau social. Dans ce deuxième compte le pharmacien bascule les informations d'intérêt d'une part, et un message d'alerte sur les messages comportant un caractère dangereux. Ce mécanisme simple permet aux followers du compte sortant d'avoir un flux d'information de qualité. Cette démarche semble mieux appropriée que la mise en œuvre d'un site maison. En effet, la réactivité d'une telle démarche est supérieure et elle présente un effet push que ne possède pas le site internet traditionnel.

(b) Le phénomène des forums

L'autre phénomène potentiellement délétère est représenté par les forums. Si ce média soutient l'échange entre personnes épileptiques et présente des avantages, la qualité des informations échangées est très dépendante des utilisateurs. De plus, les actions de community management mise en place par les prestataires de l'industrie pharmaceutique questionnent l'impartialité des échanges. Ce travail propose que le pharmacien édite un blog intitulés « Épilepsies et idées fausses » dont l'objectif est de faire une mise au point sur les principales erreurs et/ou imprécisions rencontrées dans les forums. Un format question/réponse est très adapté au mode de consommation de l'information sur internet. Le blog s'implémente facilement et un simple lien permet d'y accéder facilement. De même, le blog peut lui aussi comporter des liens vers les sources de qualité.

Discussion

Ce travail propose d'imaginer ce que serait une officine d'orientation spécialisée épilepsie.

La démarche utilisée consiste à énoncer un challenge, la prise en charge de l'épilepsie, pour y apporter une réponse du point de vue du pharmacien d'officine.

La première question que soulève cette démarche est la prise en compte des autres points de vue ; quel est la légitimité du pharmacien vis-à-vis des autres parties-prenantes ?

La deuxième interrogation réside dans le choix d'orienter la stratégie de l'officine vers une spécialisation dans l'épilepsie ; dans quelles conditions l'épilepsie représente-t-elle une priorité du territoire de santé ?

1) Le pharmacien, un acteur parmi d'autres

1.1) Les acteurs du soin

Deux textes de loi successifs bousculent le concept de soin en France.

Le premier, relatif aux droits des patients (2007), vient acter la prise d'autonomie des patients. Cette tendance, développée fortement par les patients atteints du SIDA, vient remettre en question le modèle de la médecine paternaliste. Si la terminologie médicale reste empreinte de ce modèle - les termes fortement conotés de prescription, d'observance, d'ordonnance le montrent - la pratique des médecins évolue en même temps que la société. Ce phénomène, que les anglo-saxons dénomment « empowerment » du patient, ouvre des champs nouveaux aux acteurs associatifs en même temps qu'il pose le problème de la consommation de la médecine.

Le deuxième texte est la loi HPST (1) qui ambitionne de réformer l'organisation des soins. Un des objectifs de cette loi est de décloisonner l'offre de soin dans l'esprit des pôles hospitaliers. Dans ce même objectif, la loi définit les conditions d'une meilleure coordination entre la ville et l'hôpital en favorisant la création de réseaux de soin en partenariat avec les Agences Régionales de Santé (ARS). Au sein de ces réseaux officient les médecins hospitaliers et de ville, mais également l'ensemble des acteurs médicaux, les sages-femmes, les dentistes et les pharmaciens ainsi que les acteurs paramédicaux. En parallèle de ces intentions organisationnelles, la loi HPST érige le développement de l'éducation thérapeutique comme priorité nationale.

En synthèse, ces lois distinguent cinq types de parties-prenantes du soin :

- Les médecins.
- Les patients et leurs représentants.
- Les ARS.
- Les professions paramédicales.
- Les dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens.

1.2) Le pharmacien, une légitimité à construire

La mise en place d'un système de soin moins vertical profite au pharmacien et lui offre la possibilité d'investir le champ de la prise en charge au delà de la délivrance du médicament. Cependant, cette ouverture donnée par la loi doit s'accompagner d'une légitimité du pharmacien sur les actions qui en découlent.

Pour construire cette légitimité, il semble logique de commencer par mener des actions connexes à la délivrance. Ainsi les domaines de l'asthme et du diabète ont vu les premières actions d'éducatrices thérapeutiques menées à l'officine. La dimension technique d'utilisation du matériel (technique d'inhalation pour l'asthme, fonctionnement des stylos à insuline et du matériel d'autocontrôle de la glycémie) positionne le pharmacien comme un acteur naturel de la prise en charge de ces domaines. Cependant, ces programmes associent le pharmacien à d'autres dimensions éducationnelles portant sur la compréhension des objectifs thérapeutiques, l'observance, l'éviction des allergènes, etc...

Ces expériences participent donc à construire la légitimité du pharmacien au delà de la délivrance.

L'analyse plus détaillée de ces initiatives montre que leur point commun est le réseau. L'action du pharmacien s'inscrit dans un cadre formel, approuvé par les ARS, en lien avec d'autres professionnels. Sa légitimité s'exerce donc sur un périmètre délimité qui a fait l'objet de discussions préalables.

Ce point semble essentiel et déplace le problème. Autrement dit, la question qui se pose au pharmacien n'est pas de savoir s'il est légitime ou pas, mais comment il peut l'être. Et la réponse est collective : toute initiative doit être présentée, discutée et soutenue par l'ensemble des parties prenantes pour voir le jour.

Dans le cadre de l'épilepsie, la place centrale du traitement constitue un fondement fort de l'implication du pharmacien dans la pathologie. Pour aller plus loin dans l'accompagnement du patient, le pharmacien va devoir travailler en mode projet avec les autres interlocuteurs qu'il lui appartiendra donc d'identifier et de démarcher.

2) L'épilepsie comme priorité du territoire de santé

2.1) La notion de priorité en santé publique

Il est par essence difficile de prioriser les pathologies. Tout malade doit pouvoir bénéficier des mêmes services. Pour autant l'effort de santé publique doit être conduit en prenant en compte l'intérêt de la collectivité et pour cela établir quels sont les grands enjeux médico-économiques.

La réponse prend en compte essentiellement trois facteurs qui conditionnent le coût de la maladie : sa gravité, sa fréquence et son caractère chronique. Ainsi pour prendre l'exemple de l'éducation thérapeutique, les pathologies prioritaires énoncées sont le diabète, l'asthme, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, la mucoviscidose, l'infection à VIH et le Sida. Sont également citées la chirurgie et ses conséquences comme les stomies ou les greffes.

Pour être reconnue comme une priorité de santé publique, l'épilepsie semble souffrir de quelques caractéristiques :

- L'épilepsie n'est pas vraiment une pathologie chronique.
- De nombreuses formes d'épilepsies, environ 60%, sont très bien stabilisées.
- Sa prévalence est légèrement inférieure à 1%.

Cependant, la loi HPST prend le parti de la régionalisation des soins et les ARS disposent d'une indépendance relative pour mener des actions spécifiques sur leurs territoires de santé.

2.2) Officine, épilepsie et territoire de santé : l'éducation thérapeutique comme trait d'union

Au sein d'une région, il est donc possible de mettre en place des programmes d'accompagnement spécifiques. La conduite de ces actions doit pour cela montrer son efficience. Il est donc nécessaire que ces initiatives impliquent un nombre suffisant de patients pour engendrer le retour d'expérience indispensable à leur maîtrise.

Concrètement, cela semble limiter la mise en place d'une officine d'orientation spécialisée épilepsie aux seules grandes agglomération où la densité de population est très importante. Le pharmacien pourra alors se positionner pour prendre en charge les patients au sein d'un réseau existant ou qu'il contribuera à faire émerger.

Dans ce contexte, ce travail propose comme indicateur clé de la décision d'orienter l'officine vers l'épilepsie la participation à un programme d'éducation thérapeutique.

En effet, l'éducation thérapeutique est érigée en priorité nationale et des programmes ont déjà été menés dans la prise en charge de l'épilepsie. En cela l'indicateur semble réaliste en dépit des freins liés aux caractéristiques de la maladie.

Comme s'est proposé de le montrer ce travail, l'officine possède des arguments solides pour participer aux programmes d'éducation thérapeutiques. Le retour d'expérience montre en effet que la disponibilité des patients constitue un frein majeur à la mise en place de ces initiatives. L'officine offre une solution très adaptée car c'est un établissement de proximité ouvert sur de larges plages horaires. De plus, le pharmacien bénéficie d'un poste privilégié pour réconcilier observance et éducation thérapeutique. En effet, le pharmacien est aujourd'hui le mieux placé pour analyser les écarts de prises médicamenteuses et voir si elles participent d'une expertise du patient ou d'un écart vrai à corriger. Cette valeur ajoutée semble indispensable pour mesurer l'efficacité des programmes d'éducation thérapeutique et ré-évaluer régulièrement les besoins éducationnels des patients et leur capacité à modifier positivement leurs comportements.

Sur la base de cette cohérence, le titulaire d'une officine possède ainsi une force de proposition susceptible de rencontrer un écho dans un environnement favorable. L'exigence normative des programmes d'éducation thérapeutique représentera dans ce cadre le ciment d'une collaboration formelle à même d'en garantir le bon fonctionnement et la pérennité.

Bibliographie

1. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. avr 2005;46(4):470-2.
3. Baskind R, Birbeck GL. Epilepsy-associated stigma in sub-Saharan Africa: the social landscape of a disease. *Epilepsy Behav*. août 2005;7(1):68-73.
4. Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy-an unknown quantity. *Epilepsia*. juill 2014;55(7):963-7.
5. Organisation Mondiale de la Santé. Épilepsie [Internet]. WHO. [cité 13 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/>
6. Rafael F, Dubreuil C, Prado JA, Burbaud F, Clement J, Preux P, et al. Social and cultural representation of Epilepsy in elderly aged 65 and more, during a community survey in two French Departments (Hautevienne and Creuse). *Ann Neurosci*. avr 2010;17(2):60-2.
7. Wikipedia. Épilepsie [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 13 sept 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pilepsie&oldid=107376589>
8. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. *Epilepsy Research*. 1 juill 2009;85(1):31-45.
9. Kotsopoulos IAW, Van Merode T, Kessels FGH, De Krom MCTFM, Knottnerus JA. Systematic Review and Meta-analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures. *Epilepsia*. 8 nov 2002;43(11):1402-9.
10. Bhalla D, Tchalla AE, Marin B, Ngoungou EB, Tan CT, Preux P-M. Epilepsy: Asia versus Africa. *Epilepsia*. 1 juill 2014.
11. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. juin 1993;34(3):453-68.
12. FFRE. Qui est concerné? [Internet]. fondation-epilepsie.fr. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: http://www.fondation-epilepsie.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=115:qui-est-concerne-&catid=41:cat-quest-ce-que-l-epilepsie&Itemid=104
13. Hopital Henri Gastaut. Epidemiologie [Internet]. hopital-gastaut.com. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.hopital-gastaut.com/epidemiologie.htm>
14. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. août 1990;31(4):391-6.
15. Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Beghi E, the EPIRES Group. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia*. 4 août 2014;

16. Haute Autorité de Santé. Dossier de presse - Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes [Internet]. has-sante.fr. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240764/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmacoresistantes-dossier-de-presse?xtmc=&xtr=5
17. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 15 mai 2012;78(20):1548-54.
18. Fagnani F, Vespignani H, Kusnik-Joinville O, Bertrand M, Murat C, Lévy-Bachelot L, et al. Intérêt des bases de remboursement de l'Assurance maladie pour l'analyse de la prise en charge des maladies chroniques?: le cas de l'épilepsie. *La Presse Médicale*. sept 2013;42(9):e285-92.
19. Fagnani F, Vespignani H, Kusnik-Joinville O, Bertrand M, Murat C, Lévy-Bachelot L, et al. [Use of drug reimbursement as markers of disease for epidemiological and cost analysis: The case of severe epilepsy in France]. *Presse Med*. sept 2013;42(9 Pt 1):e285-92.
20. De Zélicourt M, de Toffol B, Vespignani H, Laurendeau C, Lévy-Bachelot L, Murat C, et al. Management of focal epilepsy in adults treated with polytherapy in France: the direct cost of drug resistance (ESPERA study). *Seizure*. mai 2014;23(5):349-56.
21. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. juin 2010;51(6):1069-77.
22. Thomas P, Arzimanoglou A. Notions élémentaires sur la physiopathologie des épilepsies. 3ième édition. Masson; 2003. 7-18.
23. Eisenstein M. Neurobiology: Unrestrained excitement. *Nature*. 10 juill 2014;511(7508):S4-6.
24. Flashcards - Chapter 48,49,50 - neuron anatomy action potential [Internet]. StudyBlue. [cité 15 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.studyblue.com/notes/note/n/chapter-484950/deck/2790108>
25. Juki- M, Kikelj D, Anderluh M. Isoform selective voltage-gated sodium channel modulators and the therapy of pain. *Curr Med Chem*. 2014;21(2):164-86.
26. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*. avr 2004;55(4):550-7.
27. Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, et al. A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. *Epileptic Disord*. 1 juin 2014;16(2):227-31.
28. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome-From epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*. juill 2014;55(7):979-84.
29. Wood JN, Boorman J. Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(6):529-37.
30. Navarro. Médicaments anti-épileptiques [Internet]. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498211000054>

31. Allen NM, Mannion M, Conroy J, Lynch SA, Shahwan A, Lynch B, et al. The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia*. 22 juill 2014.
32. Lilleker JB, Jones MS, Mohanraj R. VGKC complex antibodies in epilepsy: diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure*. nov 2013;22(9):776-9.
33. Shah NH, Aizenman E. Voltage-gated potassium channels at the crossroads of neuronal function, ischemic tolerance, and neurodegeneration. *Transl Stroke Res*. févr 2014;5(1):38-58.
34. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence relatif à la spécialité TROBALT (retigabine) [Internet]. has-sante. 2014 [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739172/fr/trobalt-retigabine-antiepileptique?xtmc=&xter=1
35. Pharmacorama. Récepteurs de l'acide glutamique [Internet]. pharmacorama.com. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa6_1.php
36. Mercier MS, Lodge D. Group III Metabotropic Glutamate Receptors: Pharmacology, Physiology and Therapeutic Potential. *Neurochem Res*. 22 août 2014;
37. Loane DJ, Stoica BA, Faden AI. Metabotropic glutamate receptor-mediated signaling in neuroglia. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*. 2012;1(2):136-50.
38. VIDAL 2014. Monographie LAMICTAL® [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/9867/documents/opt#page=1&zoom=100>
39. VIDAL 2014. Monographie FYCOMPA® [Internet]. eVIDAL. [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/120592/documents/opt#page=1&zoom=100>
40. Pharmacorama. Applications thérapeutiques de l'acide glutamique [Internet]. pharmacorama.com. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa6_3.php
41. Martin HGS, Manzoni OJ. Late onset deficits in synaptic plasticity in the valproic acid rat model of autism. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:23.
42. Pharmacorama. Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur [Internet]. pharmacorama.com. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa2.php
43. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Les médicaments de l'épilepsie. *Epilepsies*. 1 oct 2005;17(4):227-44.
44. Pharmacorama. Gabamimétiques indirects [Internet]. pharmacorama.com. [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa3_1.php
45. VIDAL 2014. Monographie NEURONTIN® [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/11702/documents/opt#page=1&zoom=100>

46. Huberfeld G, Wittner L, Clemenceau S, Baulac M, Kaila K, Miles R, et al. Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 12 sept 2007;27(37):9866-73.
47. Fino E, Packer AM, Yuste R. The Logic of Inhibitory Connectivity in the Neocortex. *Neuroscientist*. juin 2013;19(3):228-37.
48. Pharmacorama. Calcium intracellulaire - Transferts [Internet]. pharmacorama.com. [cité 20 sept 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Calcium3_1.php
49. Furukawa T. Types of voltage-gated calcium channels: molecular and electrophysiological views. *Curr Hypertens Rev*. août 2013;9(3):170-81.
50. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron*. 2 avr 2014;82(1):24-45.
51. Berger SM, Bartsch D. The role of L-type voltage-gated calcium channels Cav1.2 and Cav1.3 in normal and pathological brain function. *Cell Tissue Res*. août 2014;357(2):463-76.
52. Weiss N, De Waard M. Les canaux calciques dépendants du voltage au coeur de la douleur. *M/S: médecine sciences*. 2006;22(4):396-404.
53. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su T-Z, et al. Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 14 nov 2006;103(46):17537-42.
54. Dolphin AC. Calcium channel alpha2 subunits in epilepsy and as targets for antiepileptic drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, éditeurs. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th éd. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 20 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98177/>
55. Quintero JE, Dooley DJ, Pomerleau F, Huettl P, Gerhardt GA. Amperometric measurement of glutamate release modulation by gabapentin and pregabalin in rat neocortical slices: role of voltage-sensitive Ca²⁺ alpha(2)-delta-1 subunit. *J Pharmacol Exp Ther*. juill 2011;338(1):240-5.
56. Li Z, Taylor CP, Weber M, Piechan J, Prior F, Bian F, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for alpha(2)delta-1 and alpha(2)delta-2 calcium channel subunits. *Eur J Pharmacol*. 30 sept 2011;667(1-3):80-90.
57. Tran-Van-Minh A, Dolphin AC. The alpha2delta ligand gabapentin inhibits the Rab11-dependent recycling of the calcium channel subunit alpha(2)-delta-2. *J Neurosci*. 22 sept 2010;30(38):12856-67.
58. Cai K, Nanga RP, Lamprou L, Schinstine C, Elliott M, Hariharan H, et al. The impact of gabapentin administration on brain GABA and glutamate concentrations: a 7T 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology*. déc 2012;37(13):2764-71.
59. Pharmacorama. Inhibiteurs calciques à effet cardiovasculaire [Internet]. pharmacorama.com. [cité 20 sept 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Calcium4_1.php
60. Cain SM, Snutch TP. Voltage-Gated Calcium Channels in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, éditeurs. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th éd. Bethesda (MD):

National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 17 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98147/>

61. Cain SM, Snutch TP. Contributions of T-type calcium channel isoforms to neuronal firing. *Channels (Austin)*. 2010;4(6):475-82.
62. Thomas P, Arzimanoglou A. Classification et diagnostic des crises épileptiques. 3ième édition. Masson; 2003. 91 - 128 p.
63. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1 août 1981;22(4):489-501.
64. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1 août 1989;30(4):389-99.
65. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. nov 1998;51(5):1256-62.
66. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. déc 2012;53(12):2079-90.
67. Bonnett L, Smith CT, Smith D, Williamson P, Chadwick D, Marson AG. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol*. avr 2012;11(4):331-40.
68. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 24 nov 1990;336(8726):1267-71.
69. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology*. 23 nov 2004;63(10 Suppl 4):S40-8.
70. Comité scientifique présidé par le Pr Charles CAULIN. Recommandations pour la prise en charge de l'épilepsie de l'adulte [Internet]. Evidal. 2014 [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/showReco.html?recoId=1679>
71. Marsan CA, Zivin LS. Factors Related to the Occurrence of Typical Paroxysmal Abnormalities in the EEG Records of Epileptic Patients. *Epilepsia*. 1 déc 1970;11(4):361-81.
72. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of Multiple EEGs in Supporting the Diagnosis of Epilepsy: An Operational Curve. *Epilepsia*. 1 août 1987;28(4):331-4.
73. Fountain NB, Freeman JM. EEG Is an Essential Clinical Tool: Pro and Con. *Epilepsia*. 1 oct 2006;47:23-5.
74. Askamp J, van Putten MJAM. Diagnostic decision-making after a first and recurrent seizure in adults. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 1 sept 2013;22(7):507-11.
75. Shorvon SD, Goodridge DMG. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain*. nov 2013;136(Pt 11):3497-510.
76. Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus sur la prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes [Internet]. has-sante.fr. 2004 [cité 12 sept 2014].

2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmaco-resistantes?xtmc=&xtr=6

77. Semah F, Picot M-C, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, et al. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disord.* déc 2004;6(4):255-65.

78. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* août 1993;34(4):592-6.

79. Dupont. Gestion de la rémission dans l'épilepsie [Internet]. Edimark Santé. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/publications/articles/gestion-de-la-remission-dans-l-epilepsie/21433>

80. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 3 févr 2000;342(5):314-9.

81. Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia.* mai 2013;54 Suppl 2:5-8.

82. So NK. Recurrence, remission, and relapse of seizures. *Cleve Clin J Med.* déc 1993;60(6):439-44.

83. Wrench JM, Rayner G, Wilson SJ. Profiling the evolution of depression after epilepsy surgery. *Epilepsia.* mai 2011;52(5):900-8.

84. Wassenaar M, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, de Haan G-J, Carpay JA, Leijten FSS. Seizure precipitants in a community-based epilepsy cohort. *J Neurol.* avr 2014;261(4):717-24.

85. Ferlisi M, Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* avr 2014;33:101-5.

86. Sperling MR, Schilling CA, Glosser D, Tracy JJ, Asadi-Pooya AA. Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure.* juin 2008;17(4):302-7.

87. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline 70: Diagnosis and management of epilepsy in adults [Internet]. 2003 [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/index.html>

88. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia.* mars 1997;38(3):353-62.

89. St Louis EK, Louis EK. Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. *Curr Neuropharmacol.* juin 2009;7(2):106-14.

90. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology.* 15 mai 2007;68(20):1701-9.

91. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol.* sept 2001;58(9):1369-74.

92. Sabourdy C. Les médicaments antiépileptiques?; quelle gestion en pratique? *Neurologies.* févr 2011;14:62-71.

93. Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2010;9(4):561-71.
94. Sofi FA, Koul PA, Mufti SA, Dhobi GN. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis in a young epileptic. *BMJ Case Rep*. 2011;2011.
95. Taillia H, Alla P, Fournier B, Bounolleau P, Ouologem M, Ricard D, et al. [Anticonvulsant hypersensitivity syndrome and lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. oct 2009;165(10):821-7.
96. Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord*. août 2013;15(5):622-7.
97. Fountoulakis KN, Gonda X, Samara M, Siapera M, Karavelas V, Ristic DI, et al. Antiepileptic drugs and suicidality. *J Psychopharmacol (Oxford)*. nov 2012;26(11):1401-7.
98. VIDAL 2014. Monographie LYRICA® gélules [Internet]. eVIDAL. [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/69630/documents/opt#page=1&zoom=100>
99. VIDAL 2014. Monographie TROBALT® [Internet]. eVIDAL. [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/106526/documents/opt#page=1&zoom=100>
100. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Levetiracetam monotherapy--outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure*. sept 2011;20(7):554-7.
101. Al-aeel Sinaa, Al-sabhan Jawza. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cité 12 sept 2014]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008312.pub2/abstract>
102. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*. juin 2012;53(6):1095-103.
103. Barry JJ, Jones JE. What is effective treatment of depression in people with epilepsy? *Epilepsy & Behavior*. juin 2005;6(4):520-8.
104. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 16 nov 2013;382(9905):1646-54.
105. Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. mai 2009;15(1):83-7.
106. Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res*. juin 1990;6(1):66-81.
107. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*. janv 2006;59(1):35-41.
108. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. févr 2000;47(2):246-9.
109. Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*. déc 2005;46(12):1955-62.

110. Jobe PC. Affective disorder and epilepsy comorbidity: implications for development of treatments, preventions and diagnostic approaches. *Clin EEG Neurosci.* janv 2004;35(1):53-68.
111. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Hersdorffer DC, Mula M, et al. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav.* juin 2012;24(2):156-68.
112. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry.* 1 août 2003;54(3):216-26.
113. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav.* avr 2000;1(2):100-5.
114. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* oct 2004;110(4):207-20.
115. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology.* 27 janv 2004;62(2):258-61.
116. Ojemann LM, Baugh-Bookman C, Dudley DL. Effect of psychotropic medications on seizure control in patients with epilepsy. *Neurology.* sept 1987;37(9):1525-7.
117. Italiano D, Spina E, de Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 6 sept 2014;1-33.
118. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol.* mai 2006;5(5):399-405.
119. Epilepsy Foundation. NDDI-E Screening Tool [Internet]. [epilepsyfoundation.org](http://old.epilepsyfoundation.org/about/related/mood/nddi-tool.cfm#.VClal-dVjx4). [cité 29 sept 2014]. Disponible sur: <http://old.epilepsyfoundation.org/about/related/mood/nddi-tool.cfm#.VClal-dVjx4>
120. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* janv 1994;51(1):8-19.
121. Dobson K, Cheung E. Relationship between anxiety and depression: conceptual and methodological issues. *Comorbidity of mood and anxiety disorders.* American Psychiatric Press; 1990.
122. Décret n°86-442 du 14 mars 1986 - Article 20. 86-442 mars 14, 1986.
123. Arrêté du 30 juillet 2003 - Article 2.
124. Arrêté du 4 septembre 2007 relatif aux conditions d'aptitude physique et mentale du personnel navigant commercial.
125. Arrêté du 6 mai 2000 fixant les conditions d'aptitude médicale des sapeurs-pompiers professionnels et volontaires et les conditions d'exercice de la médecine professionnelle et préventive au sein des services départementaux d'incendie et de secours.

126. Arrêté du 28 mars 1991 définissant les recommandations aux médecins du travail chargés de la surveillance médicale des travailleurs intervenant en milieu hyperbare.
127. Arrêté du 13 mai 2005 relatif à l'aptitude physique exigée des candidats aux emplois de commissaire de police, lieutenant de police et gardien de la paix de la police nationale.
128. Arrêté du 16 avril 1986 relatif aux conditions d'aptitude physique à la profession de marin à bord des navires de commerce, de pêche et de plaisance. Masquer le panneau de navigation Imprimer.
129. 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.
130. Giorgio. Travail et épilepsie [Internet]. [cité 1 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.atousante.com/aptitude-inaptitude/aptitude-travail-pathologie/epilepsie/travail-epilepsie/>
131. Thomas P, Arzimanoglou A. Autour de l'épilepsie. Abrégés Épilepsie. 3ième édition. Masson; 2003. p. 243-65.
132. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. déc 2007;48(12):2234-40.
133. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. mai 2009;50(5):1229-36.
134. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. févr 2006;77(2):193-8.
135. Eurap Study Group. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia*. oct 2009;50(10):2305-9.
136. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, 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*. mai 2009;50(5):1237-46.
137. Dupont. Mise au point - Épilepsie [Internet]. Edimark Santé. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/publications/articles/epilepsie/15962>
138. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 22 juill 2008;71(4):272-6.

139. Hunt S, Craig J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 28 nov 2006;67(10):1876-9.
140. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 16 avr 2009;360(16):1597-605.
141. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 1 janv 2010;33(1):73-9.
142. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. nov 2004;75(11):1575-83.
143. Landre E, Aispace, Arpeije, BFE, Eole, FFRE, et al. *Epilepsie?; Guide à l'usage des patients et de leur entourage*. Édition 2005. Bash Éditions Médicales; 1-230 p.
144. Hamelin S. Les syndromes épileptiques?: actualités de la prise en charge médicamenteuse. *Neurologies*. févr 2011;14:54-60.
145. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d' Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. 11 nov 2000;356(9242):1638-42.
146. Wieshmann UC, Baker GA. Self-reported feelings of anger and aggression towards others in patients on levetiracetam: data from the UK antiepileptic drug register. *BMJ Open*. 2013;3(3).
147. Pulman J, Jette N, Dykeman J, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD001417.
148. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry*. janv 1997;58(1):3-11.
149. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Comorbidity in adults with epilepsy--United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1 nov 2013;62(43):849-53.
150. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol*. mars 2002;22(1):27-39.
151. Bonhomme-Faibre L. *Traitement des épilepsies*. 3ième édition. Elsevier Masson; 627-660 p.
152. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord*. 1 juin 2014;16(2):165-74.
153. ANSM?: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie - [Internet]. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie/(language)/fre-FR). 2008 [cité 9 oct 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie/(language)/fre-FR)

154. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 24 mars 2007;369(9566):1000-15.
155. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 24 mars 2007;369(9566):1016-26.
156. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis: New AEDs in Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia*. juill 2011;52(7):1280-91.
157. VIDAL 2014. Monographie TÉGRÉTOL® [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/16048/documents/opt#page=1&zoom=100>
158. Di Resta C, Ambrosi P, Curia G, Becchetti A. Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on wild-type and mutant neuronal nicotinic acetylcholine receptors linked to nocturnal frontal lobe epilepsy. *Eur J Pharmacol*. 15 sept 2010;643(1):13-20.
159. Perucca E, Alexandre V, Tomson T. Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study. *Lancet*. 28 juill 2007;370(9584):313; author reply 315-6.
160. Powell G, Saunders M, Marson AG. Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD007124.
161. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses et cytochromes [Internet]. [cité 11 oct 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
162. Siniscalchi A, Gallelli L, Russo E, De Sarro G. A review on antiepileptic drugs-dependent fatigue: pathophysiological mechanisms and incidence. *Eur J Pharmacol*. 15 oct 2013;718(1-3):10-6.
163. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
164. CRAT. Carbamazépine dans l'épilepsie [Internet]. crat.org. [cité 11 oct 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=367
165. VIDAL 2014. Monographie DÉPAKINE® [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/4881/documents/opt#page=1&zoom=100>
166. VIDAL 2014. Monographie MICROPAPINE® LP [Internet]. eVIDAL. [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/66444/documents/opt#page=1&zoom=100>
167. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res*. mars 1997;26(3):423-32.
168. Kanner AM. When Thinking of Lamotrigine and Valproic Acid, Think « Pharmacokinetically »! *Epilepsy Curr*. sept 2004;4(5):206-7.

169. Pharmacie Interhospitalière de la côte. Interactions Acide valproïque - Salicylés [Internet]. pharmavista.net. 2013 [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.pharmavista.net/scripts3/api.dll?pgm=cdq32&p1=motx2376&p2=54tras78&p3=&cmd=x2f17f0&par=an&match=0235&hl=2495974>
170. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Etat des connaissances sur l'acide valproïque [Internet]. lecrat.org. [cité 12 oct 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=52
171. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Acide valproïque dans l'épilepsie [Internet]. lecrat.org. [cité 12 oct 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=368
172. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence relatifs aux spécialités LAMICTAL®-LAMICSTART® [Internet]. has-sante. 2010 [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_957058/fr/lamictal-lamicstart?xtmc=&xtr=4
173. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Lamotrigine et grossesse [Internet]. lecrat.org. [cité 12 oct 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12
174. Wieshmann UC, Tan GM, Baker G. Self-reported symptoms in patients on antiepileptic drugs in monotherapy. *Acta Neurol Scand.* nov 2011;124(5):355-8.
175. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rappel du bon usage de la lamotrigine (LAMICTAL® et génériques) afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave et d'hypersensibilité [Internet]. [cité 13 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-du-bon-usage-de-la-lamotrigine-LAMICTAL-R-et-generiques-afin-de-limiter-le-risque-d-eruption-cutanee-grave-et-d-hypersensibilite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
176. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology.* 24 mai 2011;76(21):1817-23.
177. VIDAL 2014. Monographie KEPPRA® formes orales [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/18340/documents/opt#page=1&zoom=100>
178. VIDAL 2014. Monographie KEPPRA® solution à diluer pour perfusion [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/74077/documents/opt#page=1&zoom=100>
179. Vogl C, Mochida S, Wolff C, Whalley BJ, Stephens GJ. The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca²⁺ channels through an intracellular pathway. *Mol Pharmacol.* août 2012;82(2):199-208.
180. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence relatif aux spécialités Keppra cpmprimés et Keppra solution injectable [Internet]. has-sante.fr. 2013 [cité 13 oct 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1638075/fr/keppra?xtmc=&xtr=4
181. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H-J, Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and

controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 6 févr 2007;68(6):402-8.

182. Labiner DM, Ettinger AB, Fakhoury TA, Chung SS, Shneker B, Tatum IV WO, et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. mars 2009;50(3):434-42.

183. Kumar N, Swaroop HS, Chakraborty A, Chandran S. Levetiracetam induced acute reversible psychosis in a patient with uncontrolled seizures. *Indian J Pharmacol*. sept 2014;46(5):560-1.

184. Koubeissi M. Levetiracetam: More Evidence of Safety in Pregnancy. *Epilepsy Curr*. 2013;13(6):279-81.

185. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Levetiracetam et grossesse [Internet]. lecrat.org. [cité 14 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3>

186. Hoeritzauer I, Mawhinney E, Irwin B, Hunt SJ, Morrow J, Craig J. Increased levetiracetam clearance in pregnancy: Is seizure frequency affected? *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 1 sept 2012;21(7):559-60.

187. VIDAL 2014. Monographie EPITOMAX® [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/6177/documents/opt#page=1&zoom=100>

188. VIDAL 2014. Monographie ZONEGRAN® [Internet]. eVIDAL. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr.proxy.scd.u-psud.fr:2048/excalibur-service/product/69057/documents/opt#page=1&zoom=100>

189. Pharmacorama. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique [Internet]. pharmacorama.com. [cité 14 oct 2014]. Disponible sur: http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Diuretiques3_5.php

190. Barbey, Daudon. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et lithiase urinaire phosphocalcique. *Néphrologie*. 25e éd. 2004;169-72.

191. Antel J, Hebebrand J. Weight-reducing side effects of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(209):433-66.

192. Guttuso T. Gabapentin's anti-nausea and anti-emetic effects: a review. *Exp Brain Res*. août 2014;232(8):2535-9.

193. Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure*. mai 2011;20(4):343-6.

194. Gabapentin and pregabalin: abuse and addiction. *Prescrire Int*. juin 2012;21(128):152-4.

195. Martinotti G, Lupi M, Sarchione F, Santacroce R, Salone A, De Berardis D, et al. The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19(35):6367-74.

196. Martinotti G. Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs*. sept 2012;21(9):1243-5.

197. Niespodziany I, Leclère N, Vandenplas C, Foerch P, Wolff C. Comparative study of lacosamide and classical sodium channel blocking antiepileptic drugs on sodium channel slow inactivation. *J Neurosci Res*. mars 2013;91(3):436-43.

198. Hebeisen S, Pires N, Loureiro AI, Bonifácio MJ, Palma N, Whyment A, et al. Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: A comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacology*. 19 sept 2014;89C:122-35.
199. Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia*. mars 2012;53(3):521-8.
200. Maljevic S, Naros G, Yalçın Ö, Blazevic D, Loeffler H, Ca-layan H, et al. Temperature and pharmacological rescue of a folding-defective, dominant-negative KV 7.2 mutation associated with neonatal seizures. *Hum Mutat*. oct 2011;32(10):E2283-93.
201. Lendrevie J, Levy J. Le positionnement. Mercator. 11^{eme} édition. Dunod; p. 676.
202. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia*. mars 2008;49(3):446-54.
203. Samsonsen C, Reimers A, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: An observational, prospective study. *Epilepsia*. 23 sept 2014;
204. Epi&Me?: une application Smartphone sur l'épilepsie [Internet]. [cité 9 sept 2014]. Disponible sur: <http://neurologies.fr/epime-une-application-smartphone-sur-lepilepsie/#>
205. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, Saout C. Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient [Internet]. [cité 24 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/pour-une-politique-nationale-d-education-therapeutique-du-patient,1303.html>
206. Prevost-Morgan, Hirsch, Auvin, Catenoix, Sabourdy, Lefevre, et al. Education thérapeutique. *Les cahiers d'épilepsies*. mars 2014;4.
207. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Vu, le Président du jury

François Lang

Vu, le Directeur de thèse

Pascal Derkinderen

Vu, le Directeur de l'UFR

Virginie Ferré

Nom – Prénoms : Lucas – Benoît Guy Jean Dominique

Titre de la thèse : Le patient épileptique à l'officine

Résumé de la thèse :

L'épilepsie est une pathologie difficile à classer. Elle comporte plusieurs particularités qui contribuent à en faire une entité à part. La première d'entre elle est son polymorphisme ; il n'y a pas une épilepsie mais des épilepsies. La richesse sémiologique des épilepsies s'accompagne d'autres variables comme sa gravité, le handicap qu'elle induit, son pronostic. À l'origine de cette diversité, les grands mécanismes qui président à l'apparition de crises apparaissent pourtant très constants. En conséquence, les traitements anti-épileptiques constituent une famille cohérente qui joue sur quelques cibles pharmacologiques identifiées. Leur grande efficacité mais aussi leur grande toxicité les impose au centre de la prise en charge. Trait d'union entre le patient et son neurologue, le médicament anti-épileptique interroge le pharmacien sur son rôle dans la prise en charge.

Ce travail se propose d'apporter une réponse basée sur des méthodes issues du marketing. Il en découle une stratégie d'orientation spécialisée de l'officine dans la prise en charge du patient épileptique. Définie comme « un foyer d'initiatives local et accessible qui garantit aux personnes épileptiques le bon usage du traitement dans le respect de l'alliance thérapeutique et de la confidentialité », cette officine d'orientation spécialisée épilepsie s'appuie sur deux grands leviers pour atteindre ses ambitions.

Le premier levier consiste à mettre en place un système de vigilances spécifiques et relève donc de la capacité du pharmacien à apporter des réponses spécialisées sur son cœur de métier qui est la délivrance du médicament.

Le deuxième levier est axé sur l'accompagnement du patient et sa mise en place impose au pharmacien de sortir du cadre usuel de son exercice afin de saisir les opportunités offertes par la loi HPST.

MOTS CLÉS : ÉPILEPSIE, ANTI-ÉPILEPTIQUE, ANHÉDONIE, GROSSESSE, ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE, OFFICINE.

JURY

PRÉSIDENT : M. François LANG, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Pascal DERKINDEREN, Professeur de Neurologie
Faculté de Médecine de Nantes
Mme Geneviève FARDIN-GRASLON, Pharmacie
2 rue Charles Laisant, 22 610 Indre

Adresse de l'auteur : 7 rue Dejean, 75 018 Paris