

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

Soutenu publiquement le 21 mars 2018

Par Madame DELEPIERRE Margaux

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

APPORT DE L'ESLICARBAZEPINE (ZEBINIX®) DANS LA PRISE EN CHARGE

THERAPEUTIQUE DES EPILEPSIES PARTIELLES

Membres du Jury :

PRESIDENT : M. Michel LUYCKX, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille ; Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Denain.

ASSESEURS : M. Nicolas KAMBIA, Maître de Conférences en Pharmacologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. M. Stéphane DEWAILLY, Pharmacien titulaire à Tourcoing.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Michel LUYCKX pour avoir accepté d'être président de mon jury, et pour tous les cours dispensés pendant mes années d'étude que j'essaie d'appliquer dans mon travail de pharmacien d'officine.

Au Docteur Nicolas KAMBIA, mon directeur de thèse, pour ses précieux conseils et sa patience concernant la rédaction de la thèse. Et pour tous les TP de pharmacologie qui m'ont laissés d'excellents souvenirs.

A Monsieur Stéphane DEWAILLY d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et qui m'a appris les premières ficelles du métier de pharmacien d'officine pendant mes stages, et à son adjointe Marie CHAPELOTTE pour ses conseils et sa gentillesse.

A toute ma famille qui m'a soutenue et motivée pendant toutes mes années d'étude, et particulièrement ma mère pour nos covoyages.

A mon conjoint Samy pour son attention, son soutien sans faille et ses talents de traducteur.

Aux pharmaciens, préparateurs et médecins qui m'ont accueilli dans leur officine, ou dans leur service hospitalier, pour leur confiance, leur pédagogie et pour tous les bons conseils qu'ils m'ont apportés.

A mes amis de fac avec qui j'ai partagé le stress des examens, les joies des TP, et finalement la réussite dans nos études.

A Patrice, patient et statisticien, qui m'a aidée à y voir plus clair dans les résultats des études menées dans cette thèse.

Tables des matières

Introduction.....	1
1^{re} PARTIE : Généralités sur les épilepsies	2
I. Historique de l'épilepsie	3
A. Dans l'Antiquité.....	3
B. Au Moyen Âge.....	4
C. La Renaissance	6
D. Le Siècle des Lumières	6
E. Du XIX ^{ème} siècle à nos jours	7
II. Définitions	8
A. L'épilepsie, c'est quoi ?	8
B. Physiopathologie : l'épilepsie, comment ça marche ?.....	8
1) Le cerveau	8
2) Transmission de l'influx nerveux.....	9
3) Système excitateur.....	11
4) Système inhibiteur	12
5) Mécanismes de la crise d'épilepsie	12
III. Classification des épilepsies	14
A. Classification des crises d'épilepsies	14
1) Les crises généralisées	14
2) Les crises partielles.....	17
3) Les crises inclassables.....	18
B. Classification syndromique des épilepsies.....	18
C. L'état de mal épileptique (EME).....	20
1) Définition.....	20
2) Les causes des EME	20
3) Classification des EME.....	20
IV. Diagnostic de l'épilepsie	22
A. L'anamnèse	22
B. L'électroencéphalogramme (EEG)	23
1) En pratique.....	23
2) Interprétation des résultats	24
C. Les examens complémentaires.....	28
1) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	28
2) Scanner ou Tomodensitométrie (TDM).....	29
3) La tomographie d'émission monophotonique (TEMP ou SPECT)	30
4) La tomographie d'émission de positons (TEP ou PET-scan)	30

5)	Bilan biologique.....	31
6)	Bilan génétique	31
7)	Bilan neuropsychologique.....	32
V.	Les traitements pharmacologiques	33
A.	Principaux antiépileptiques de 1 ^{ère} génération.....	34
1)	Les différentes formes galéniques	34
2)	Les indications.....	35
3)	Les posologies	36
4)	Les mécanismes d'action.....	37
5)	Les principaux effets indésirables	38
6)	Les interactions médicamenteuses.....	38
7)	Conditions particulières de prescription et/ou de délivrance à l'officine	41
B.	Principaux antiépileptiques de 2 ^{ème} génération.....	42
1)	Les différentes formes galéniques	42
2)	Les indications.....	43
3)	Les posologies	44
4)	Les mécanismes d'action.....	47
5)	Les principaux effets indésirables	48
6)	Les interactions médicamenteuses.....	49
7)	Conditions particulières de prescription et/ou de délivrance à l'officine	51
C.	Principaux antiépileptiques de nouvelle génération	52
1)	Zonisamide (ZONEGRAN®)	52
2)	Stiripentol (DIACOMIT®).....	53
3)	Lacosamide (VIMPAT®)	55
4)	Rufinamide (INOVELON®).....	56
5)	Eslicarbazépine (ZEBINIX®).....	57
6)	Pérampanel (FYCOMPA®).....	58
D.	Médicaments adjuvants utilisés dans les épilepsies.....	59
1)	Diazépam (VALIUM®)	59
2)	Clobazam (URBANYL®)	59
3)	Clonazépam (RIVOTRIL®).....	59
E.	Mise en place d'un traitement antiépileptique	60
1)	Pour l'épilepsie partielle.....	60
2)	Pour l'épilepsie généralisée	60
3)	La monothérapie	60
4)	La bithérapie	60
F.	Suivi biologique d'un traitement antiépileptique	63
G.	Cas particuliers.....	63
1)	Femmes en âge de procréer	63
2)	En cas de grossesse	64

H.	Echec du traitement.....	65
VI.	Les traitements chirurgicaux.....	66
A.	Bilan préchirurgical	66
B.	Chirurgie curative.....	66
1)	La cortectomie	66
2)	L'hémisphérectomie.....	67
C.	Chirurgie palliative	67
1)	La callosotomie	67
2)	La trans-section sous-piale.....	68
3)	La stimulation vagale.....	68
2^{ème}	<i>PARTIE : Etude comparative ZEBINIX[®] versus TEGRETOL[®]/TRILEPTAL[®].....</i>	70
I.	Objectifs	71
II.	Méthodologie	71
III.	Résultats.....	73
A.	Etude des traitements avant l'instauration du Zebinix [®]	74
1)	Molécules utilisées chez les patients	74
2)	Motifs du changement thérapeutique pour l'eslicarbazépine (Zebinix [®]).....	75
3)	Efficacité des traitements antérieurs	77
B.	Etude après l'instauration du Zebinix [®]	79
1)	Généralités	79
2)	Etude des effets indésirables sous traitement par le Zebinix [®]	85
3)	Etude de l'évolution des effets indésirables du Zebinix [®]	88
4)	Etude de la fréquence des crises d'épilepsie sous Zebinix [®]	93
5)	Taux de répondeurs au Zebinix [®]	97
6)	Arrêt du traitement au cours de l'étude	100
IV.	Discussion	103
A.	Etude de l'efficacité de Zebinix [®]	103
1)	Dans le groupe TEGRETOL.....	103
2)	Dans le groupe TT.....	104
3)	Dans le groupe TRILEPTAL	104
4)	Dans le groupe ZERO	104
B.	Etude de la tolérance du Zebinix [®]	105
1)	Dans la population globale étudiée.....	105
2)	Dans le groupe TT.....	106
3)	Dans le groupe TRILEPTAL	106
4)	Dans le groupe TEGRETOL.....	107
5)	Dans le groupe ZERO	107
C.	Conclusion.....	108

3^{ème} PARTIE : Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'épilepsie	109
I. Dispensation du traitement	110
A. Conseils de prise et observance.....	110
B. Les médicaments génériques.....	111
C. L'automédication	111
D. L'éducation thérapeutique	112
II. Conduite à tenir en cas de crise	114
A. Ce qu'il faut faire.....	114
B. Ce qu'il ne faut pas faire	114
III. Prévention	115
A. Sommeil	115
B. Alimentation	115
C. Sollicitations lumineuses.....	116
D. Stress.....	116
E. Tabac et drogues.....	116
IV. Dans la vie quotidienne	117
A. Le sport	117
B. La conduite automobile	117
C. La scolarité et l'insertion professionnelle	118
1) La scolarité	118
2) L'insertion professionnelle	119
CONCLUSION	121
BIBLIOGRAPHIE.....	123
ANNEXES.....	129

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie connue depuis l'Antiquité : souvent associée au diable ou aux divinités malfaisantes, les malades étaient considérés comme des démons et mis au banc de la société. Les siècles suivants ont permis de mieux connaître, et donc de traiter, cette maladie neurologique. Elle concerne aussi bien les enfants que les adultes, sans prédominance liée au sexe, à l'ethnie ou au milieu social. Cependant, l'épilepsie a gardé cette empreinte de suspicion et de crainte à travers les époques.

A l'origine, le mot « épilepsie » vient du grec ancien « ἐπιλαμβάνειν » epilambanein, qui signifie « saisir, prendre par surprise ». Aujourd'hui, la maladie épileptique se définit par la répétition de crises épileptiques, traduisant un dérèglement soudain et transitoire de l'activité électrique du cerveau. Il s'agit d'une affection neurologique chronique qui touche 50 millions de personnes dans le monde, et environ 0.7% de la population française, juste après la migraine. On estime que 10% de la population mondiale aura au moins une crise d'épilepsie au cours de sa vie. Cependant, une crise ne traduit pas une épilepsie, qui quant à elle, est une succession d'au moins 2 crises épileptiques. L'avancée de la médecine au cours des siècles a permis de déterminer qu'il n'existait pas une épilepsie mais plusieurs types : appelés auparavant « petit mal » et « grand mal », il s'agit des crises partielles et des crises généralisées, chacune d'étiologies diverses. Les recherches au niveau de la physiopathologie, de la neuro-imagerie et des molécules médicamenteuses ne cessent de progresser au cours des années, ce qui a entraîné un meilleur diagnostic et une meilleure prise en charge des patients épileptiques dans le monde.

Les avancées pharmacologiques ont permis de développer de nombreux médicaments antiépileptiques pouvant répondre aux différents types d'épilepsies. C'est pourquoi cette thèse s'intéressera dans un premier temps aux généralités sur l'épilepsie afin de mieux comprendre cette maladie, puis sur les méthodes de diagnostic et les différents traitements pouvant être proposés aux patients. Le cœur de cette thèse aura pour but de déterminer l'intérêt de l'escitalbazépine (Zebinix®) dans la prise en charge de l'épilepsie partielle chez les adultes grâce à une étude rétrospective. Et nous terminerons sur le rôle primordial du pharmacien d'officine dans la dispensation et l'éducation thérapeutique des patients épileptiques.

1^{re} PARTIE :
GENERALITES SUR LES EPILEPSIES

I. Historique de l'épilepsie ¹⁻⁵

A. Dans l'Antiquité

Les premiers concepts d'épilepsie font leur arrivée en Inde au cours de la période védique entre 4 500 et 1 500 avant Jésus-Christ.

L'épilepsie est détaillée dans le Charaka Samhita où elle est qualifiée d'« apasmara » qui signifie « perte de connaissance ». Le Charaka Samhita est un traité médical datant de l'antiquité védique (400 avant J.-C.) écrit par le docteur Charaka qui fut un des fondateurs de la science ayurvédique. Il y détaille la symptomatologie, l'étiologie, le diagnostic et le traitement de l'épilepsie avec une approche rationnelle et des méthodes objectives d'examen clinique.

Un autre document traitant de l'épilepsie est une tablette babylonienne provenant d'un manuel de médecine babylonien datant de 2 000 ans avant J.-C. A l'inverse du Charaka Samhita, la tablette met en avant le caractère surnaturel de l'épilepsie. Chaque type de crise est associé au nom d'un esprit ou d'une divinité, le plus souvent malfaisant. Les traitements relevaient donc principalement d'offrandes, de rituels et d'expiations, prescrits par des médecins-prêtres.

Chez les Grecs apparaît le terme de « seleniazetai » que l'on attribuait aux épileptiques que l'on croyait affectés par les phases de la lune ou par la déesse Séléné. C'est de la version latinisée que vient la notion de « lunatique ».

En Egypte ancienne, l'épilepsie était nommée « nesejet » qui désignait une maladie qui était envoyée par les dieux et qui était extrêmement dangereuse (*Figure 1*).



Figure 1 : Hiéroglyphe représentant le mot « nesejet » (épilepsie). Disponible sur http://www.epilepsiemuseum.de/alt/body_histofr.html

« De la maladie sacrée » est un ouvrage de la collection hippocratique traitant de l'épilepsie (V^{ème} siècle avant J.-C.). Hippocrate (460-370 av. J.-C.) y énonce que l'épilepsie est une maladie du cerveau (ce qui reste aujourd'hui la base de l'épilepsie) et dénonce le charlatanisme dans le traitement de cette maladie. Il explique le principe de la théorie des humeurs : 4 humeurs sont en équilibre chez chacun d'entre nous. Dans l'épilepsie, il s'agit d'un déséquilibre du phlegme (fluide associé au cerveau), celui-ci reste prisonnier dans le cerveau et provoque la crise. Le traitement repose essentiellement sur des mesures diététiques associées à la régulation des sécrétions et la gymnastique corporelle. Cette théorie fut réfutée par Aristote (384-322 av. J.-C.), qui lui, situe l'ensemble du comportement au niveau du cœur. Par contre, 7 siècles plus tard, Galien (129-216) reprit cette théorie en y ajoutant la notion d'aura : prémisses qui annoncent la crise d'épilepsie.

A l'époque romaine, le nom « crise comitiale » est donné aux crises tonico-cloniques d'aujourd'hui. Cela vient de l'époque des comices romaines (élections des magistrats de la ville) : elles étaient immédiatement interrompues si un participant était pris de convulsion et ne reprenaient qu'après expiation publique. L'épileptique est perçu comme maudit et portant préjudice à un vote, ainsi qu'à la communauté toute entière. Les traitements consistaient en des purges et des saignées.

Dans la fin de l'Antiquité, l'épilepsie est donc encore perçue comme une maladie « divine » et l'épileptique est considéré comme un paria de la société. Les traitements restent essentiellement spirituels voire chirurgicaux (trépanations et scarifications).

Paradoxalement, cette époque voit de grands personnages épileptiques comme Jules César, Alexandre le Grand ou encore Hercule.

B. Au Moyen Âge

La notion divine de l'épilepsie reste encore ancrée dans toute cette époque surtout avec l'arrivée du christianisme, et voit l'épileptique de plus en plus rejeté et craint. L'épilepsie est considérée comme une maladie contagieuse et héréditaire, appelée à cette époque « pedicon ». Par peur de la notion d'hérétisme et d'athéisme, le concept d'Hippocrate et de ses confrères est peu à peu oublié.

Dans la littérature médicale byzantine, 3 expressions servaient à désigner l'épilepsie : « caducus », « demoniacus » et « lunaticus ».

La première signifie « tomber » du latin « cadere » qui vient de prophéties qui attribueraient un pouvoir surnaturel aux malades. La deuxième donne l'origine de la maladie à Dieu ou au Diable. Enfin, la troisième vient du latin « lunatic » qui signifie « soumis à l'influence de la lune », terme utilisé pour désigner aussi bien les épileptiques que les fous ou autres déséquilibrés mentaux.

A cette époque, les traitements étaient essentiellement religieux : prières, pèlerinages, jeûnes et exorcismes afin de chasser les esprits maléfiques. En Europe, par exemple, Saint Valentin est le patron des épileptiques, et les lieux où l'on pensait que St Valentin avait vécu sont devenus des lieux de pèlerinage où l'on se rendait pour guérir du mal. Probablement à cause de la ressemblance de son nom avec le mot allemand « fallentes weh » de l'épilepsie, proche phonétiquement de « Falentine », prononciation allemande de Valentin.

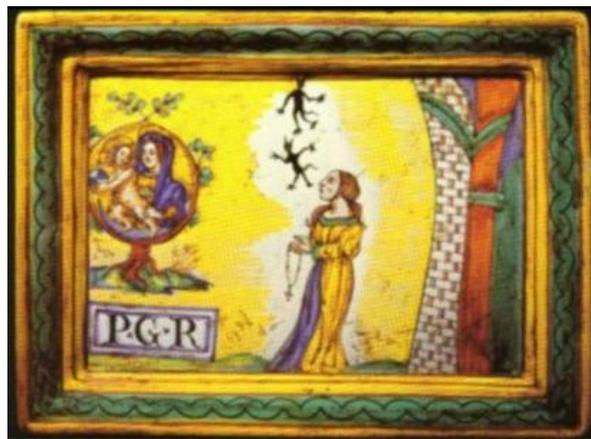


Figure 2 : Une guérison réussie chez une femme épileptique (les démons s'échappent de la bouche de la malade) Ex voto de l'église de pèlerinage Madonne de Bagnie.

Par la suite, un début de « phytothérapie » fit son apparition (valériane, quinquina, datura, belladone, etc.) ainsi que des remèdes à base d'opium en complément des « traitements religieux ».

Mais un vrai virage a lieu grâce aux partages de connaissances avec les médecins arabes comme Avicenne (980-1037), qui reprendra les travaux d'Aristote et de Galien. Celui-ci affirme que les crises épileptiques ont toutes leur point de départ dans le cerveau et sont souvent caractérisées par une perte d'équilibre et par une atteinte du contrôle des sens.

C. La Renaissance

Cette époque fut riche en découverte médicale, surtout au niveau de l'anatomie du cerveau avec Vésale (1514-1564).

Mais c'est avec Paracelse (1493-1541) que l'épilepsie est décrite comme une « vraie maladie », donc accessible aux traitements chimiques comme toutes les autres affections. Il introduisit diverses thérapeutiques à base d'oligo-éléments, de minéraux et de plantes qu'il décrit dans 2 ouvrages paru en 1530.



Figure 3 : Portrait présumé du médecin Paracelse, d'après un original perdu de Quentin Metsys, huile sur bois, musée du Louvre, Paris

Cependant, le mysticisme n'a pas totalement disparu car Jean Taxil (1564-1618), un médecin, clamait encore l'origine maléfique de l'épilepsie. Il préconisait des rituels à l'aide d'amulettes et de saignées ainsi qu'un régime alimentaire strict (pas de vin, et aller une fois par jour à la selle pour que leurs vapeurs nocives n'atteignent pas le cerveau).

D. Le Siècle des Lumières

Ce siècle voit passer de grands personnages comme Descartes (mathématicien et philosophe, 1596-1650), ou encore Thomas Willis (médecin anglais et philosophe, inventeur du mot « neurologie », 1621-1675), qui ont fait de grandes découvertes au niveau de la neurologie et du cerveau. L'épilepsie est de mieux en mieux définie et donc perçue comme une maladie et non une malédiction. Le mysticisme recule avec tous ses traitements spirituels, pour faire place à une médecine médicamenteuse.

Le médecin suisse Samuel Tissot (1728-1797) publie en 1770 le « Traité de l'épilepsie » et y décrit les différents types d'épilepsie : celles dites « essentielles » sans cause connue, et celles dites « idiopathiques » (= symptomatique) qui ne sont la conséquence d'une autre maladie (traumatisme crânien, tumeur ou dérèglement du métabolisme). Il introduit comme traitement la valériane : « *La valériane est heureusement devenue le remède de confiance de tous les*

médecins éclairés. Je lui dois la guérison d'un grand nombre d'épilepsies essentielles, et quand elle ne guérit pas, c'est que le mal est incurable ».

E. Du XIXème siècle à nos jours

Avec la découverte des phénomènes électriques avec Michael Faraday (1791-1867), la neurologie prend un nouvel essor à cette époque. Un neurochirurgien, Eli Todd (1769-1833), développe les théories d'une électricité cérébrale : il est convaincu que la maladie est due à des phénomènes électriques comparables à une inversion des charges dans un champ magnétique.

C'est en 1873 que John Hughlings Jackson (1835- 1911) donne la définition correcte de la physiopathologie de l'épilepsie : « *des décharges occasionnelles, soudaines, rapides et locales de matière grise* ». Le caractère des crises est lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges. Il ne s'agit donc pas d'électricité à proprement parlé comme le disait Todd, mais de transfert d'énergie chimique.

Le premier traitement efficace contre l'épilepsie est introduit en 1874 par Sir Charles Locock (1799-1875) : le bromure de potassium. Son usage resta cependant limité compte-tenu de sa toxicité.

La création en 1909 de la *Ligue Internationale Contre l'Epilepsie* participe à l'éducation de la population, des patients et des soignants, met en avant la recherche et améliore la prévention, le diagnostic et le traitement. Cela a pour bénéfice de montrer que la pathologie est alors prise en considération sur le plan international. C'est plus tard, en 1961, que le *Bureau International pour l'Epilepsie* sera fondé.

Le début du XXème siècle voit de nombreuses découvertes médicamenteuses : le phénobarbital en 1912 par Alfred Hauptmann (1881-1948), la phénytoïne en 1938, et par la suite de nombreuses autres molécules grâce aux progrès sur l'électrochimie du cerveau.

La compréhension et le traitement de l'épilepsie s'améliore grâce à la découverte de nouvelles techniques : l'électroencéphalogramme (EEG) en 1920 par le psychiatre allemand Hans Berger (1873-1941), ce qui permet d'identifier différents types de crises en fonction de tracés. L'EEG a également permis de distinguer les différents sites de décharges épileptiques qui provoquent les crises et de développer les possibilités de traitements neurochirurgicaux qui sont devenus beaucoup plus courants à partir des années 50, notamment à Londres, Montréal et Paris.

II. Définitions⁶⁻¹¹

A. L'épilepsie, c'est quoi ?

Selon *l'International League Against Epilepsy* et *l'International Bureau for Epilepsy*, la crise épileptique se définit comme « la survenue transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale cérébrale excessive ou anormalement synchrone ».

Les crises d'épilepsie surviennent de façon inattendue. Elles peuvent se traduire par un ensemble de manifestations physiques ainsi que par des modifications de la conscience. Le patient ne se rend pas compte de ce qui arrive, il n'entend plus, ne voit plus, ne peut plus parler. Les crises durent de quelques secondes à quelques minutes, et sont suivies d'un retour à l'état normal.

Une crise unique ne signe pas l'épilepsie (jusqu'à 10% de la population mondiale en a une au cours de sa vie) : la maladie épileptique se définit par la survenue d'au moins deux crises spontanées. Lorsque les crises se répètent sans interruption, il s'agit alors d'un état de mal épileptique qui nécessite une prise en charge médicale en urgence.

B. Physiopathologie : l'épilepsie, comment ça marche ?

1) *Le cerveau*

L'épilepsie est une maladie neurologique dont l'origine se situe dans le cerveau. Nous allons donc faire un petit rappel sur le fonctionnement du cerveau.

Le cerveau est l'organe le mieux protégé. Il pèse environ 1,3 kg et baigne dans le liquide céphalo-rachidien. Il est formé de 2 hémisphères cérébraux droit et gauche réunis par le corps calleux, et du cervelet à sa base.

Le tissu cérébral est réparti en plusieurs grandes zones, les lobes cérébraux, présents dans les deux hémisphères. Chacun d'eux possède des fonctions bien déterminées, ce qui conditionnera en partie les symptômes des crises en fonction de leur région de départ :

- lobe frontal : pensée, raisonnement, motricité, prise de décision, ...
- lobe temporal : mémoire, langage, affectivité, audition ...
- lobe pariétal : sensibilité, équilibre, ...
- lobe occipital : vision, intégration des messages ...

Deux types de cellules qui le composent :

- les neurones (au nombre de 100 milliards) : constitués d'un corps cellulaire et de prolongements appelés dendrites et axones qui émettent des connexions avec d'autres neurones par l'intermédiaire des synapses. Ils communiquent entre eux par des influx nerveux ou potentiel d'action (Figure 4).

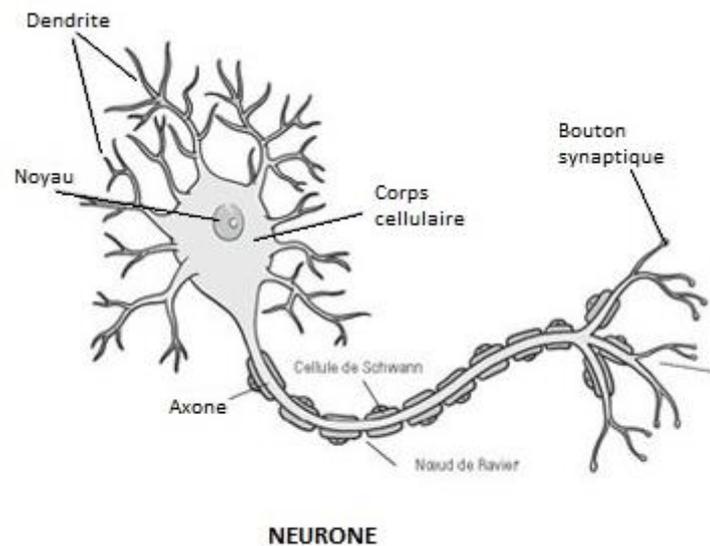


Figure 4 : Représentation d'un neurone

- les cellules gliales (10 à 50 fois plus nombreuses) : assurent diverses fonctions annexes dont le métabolisme cérébral.

Le cerveau est également constitué de la substance grise ou cortex : située en périphérie, composée des corps cellulaires des neurones. Ensuite vient la substance blanche, qui contient les prolongements des neurones entourés d'une gaine de myéline. Au centre se trouvent les noyaux gris centraux ou ganglions de la base.

2) Transmission de l'influx nerveux

Au niveau du cerveau, l'information passe par l'échange de signaux électriques et chimiques entre les neurones. En effet, l'influx nerveux se propage le long de l'axome du neurone présynaptique pour arriver au niveau de la terminaison synaptique : ce qui entraîne l'entrée de calcium par activation des canaux calciques voltage-dépendant. Cet afflux de calcium entraîne la libération de neurotransmetteurs (contenus dans les vésicules de stockage) au niveau de la fente synaptique. Ceux-ci vont à leur tour activer ou inhiber le second neurone (postsynaptique) en se fixant sur des récepteurs spécifiques. L'influx nerveux poursuivra donc son chemin le long de ce second neurone et ainsi de suite (Figure 5).

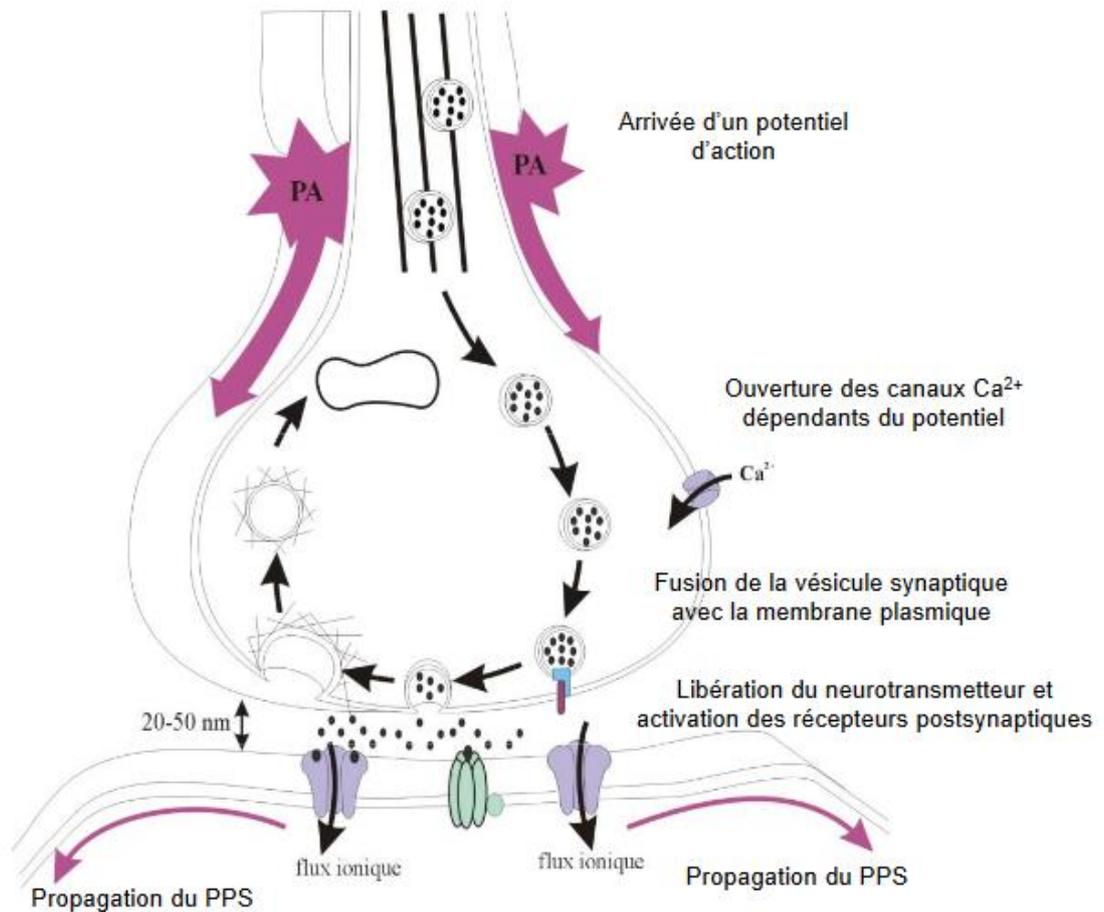


Figure 5 Représentation d'une synapse neuronale. Disponible sur https://hal.inria.fr/file/index/docid/159415/filename/these_vf_v2.pdf

Les récepteurs présents sur la membrane du neurone postsynaptique possèdent un canal ionique qui sera activé ou non par le neurotransmetteur : ils sont appelés « récepteurs canaux ionotropes ». Ce canal peut être de différents types :

- Canal sodique : son ouverture permet l'entrée d'ion sodium Na^+ dans la cellule, ce qui conduit à une dépolarisation membranaire pour activer le neurone postsynaptique (les plus nombreux)
- Canal potassique : son ouverture permet la sortie d'ions potassium K^+ de la cellule, ce qui conduit à une hyperpolarisation membranaire pour inhiber le neurone postsynaptique.
- Canal chlore : son ouverture permet l'entrée d'ions chlore Cl^- qui vont également inhiber le neurone postsynaptique.

Ces récepteurs postsynaptiques seront activés ou inhibés par différents neurotransmetteurs que l'on peut classer en 2 types : neuromédiateur excitateur et neuromédiateur inhibiteur.

3) *Système exciteur*

Ce système a pour neuromédiateur principal le glutamate (et l'aspartate). Ce neuromédiateur se fixe sur 4 types de récepteurs afin de générer un potentiel d'action (*figure 6*) :

- Récepteur AMPA : c'est un hétérotétramère formé de 4 sous-unités. Son activation déclenche l'ouverture d'un canal perméable au potassium et au sodium (sortie de K^+ , entrée de Na^+). Cela permet la dépolarisation de la membrane du neurone afin de déloger les ions magnésium.
- Récepteur NMDA : c'est un tétramère formé de deux sous-unités NR1 et deux sous-unités NR2. La fixation du glutamate sur l'extrémité N-terminale des sous-unités NR2 et de la glycine (coagoniste) sur NR1 entraîne un changement de leur conformation et donc l'ouverture du pore. Ceci va générer un potentiel postsynaptique exciteur *PPSE* qui s'accompagne d'une entrée de calcium qui va stimuler la protéine kinase CAM-kinase 2. Cependant, les ions magnésium obstruent ces canaux ioniques donc il faut une dépolarisation membranaire, induite par l'activation des récepteurs AMPA, pour les déloger et lever ce blocage. C'est pourquoi ces 2 types de récepteurs sont souvent couplés.
- Récepteur kaïnate KAR : leur mécanisme d'action est identique au récepteur AMPA.
- Récepteur métabotrope : c'est un récepteur couplé aux protéines G. Il active indirectement les canaux ioniques par l'intermédiaire d'une cascade de réactions impliquant les protéines G.

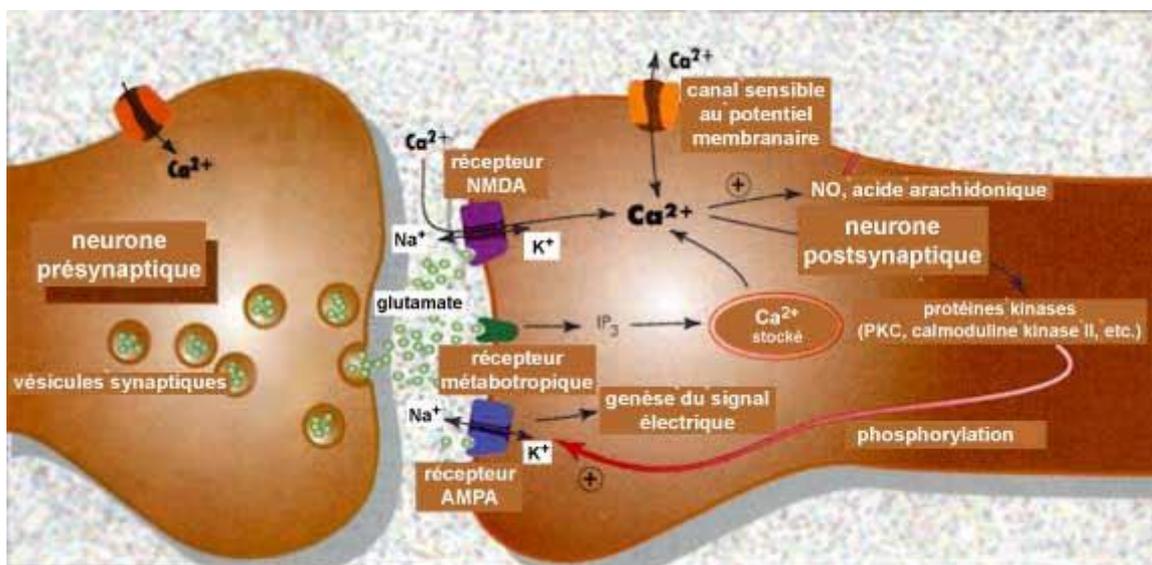


Figure 6 : Synapse représentant les mécanismes et récepteurs du système exciteur du cerveau. Disponible sur http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_01/a_01_m/a_01_m_ana/a_01_m_ana_1a.jpg

Le glutamate intervient dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire. Par contre, s'il est libéré à de fortes concentrations et de manière prolongée, il est hautement toxique pour les neurones et peut entraîner une mort cellulaire.

4) *Système inhibiteur*

Les principaux neuromédiateurs de ce deuxième système sont le GABA (acide gamma aminobutyrique) et la glycine qui, elle, est plus localisée dans la moelle épinière. Le GABA est synthétisé à partir du neuromédiateur du système exciteur : le glutamate est décarboxylé en GABA grâce à l'action conjointe de la glutamate-décarboxylase (GAD) et du phosphate de pyridoxal (vitamine B6).

Le GABA peut alors se fixer sur 2 types de récepteurs :

- Récepteur GABA A : composé de 5 sous-unités glycoprotéiques organisées autour d'un pore de conduction des ions chlorures. La fixation de 2 molécules de GABA entraîne l'ouverture du canal et l'entrée d'ions Cl⁻ dans la cellule. Cet afflux de Cl⁻ va hyperpolariser la membrane ce qui va rendre le passage du potentiel d'action plus difficile. Ces récepteurs ont une action inhibitrice dite rapide.
- Récepteur GABA B : c'est un récepteur à 7 hélices transmembranaires couplé à une protéine G_o ou G_i. Ces protéines G peuvent avoir plusieurs effets en fonction de leur type : diminution des courants calciques donc limitation de la libération des neuromédiateurs au niveau des terminaisons nerveuses, ou augmentation de la conductance des ions K⁺ donc hyperpolarisation des membranes, ou encore inhibition de l'adénylate cyclase qui conduit à une inhibition de la libération des neurotransmetteurs. Tous ces mécanismes cellulaires ont pour but une inhibition du système dite lente.

De nombreux médicaments agissent sur ces récepteurs afin de moduler les effets inhibiteurs du neuromédiateur. Son hyperactivation induit des effets anxiolytiques, sédatifs et anticonvulsivants, alors que son blocage provoque des effets anxiogènes, stimulants et convulsivants.

5) *Mécanismes de la crise d'épilepsie*

La principale cause de la crise est une rupture d'équilibre entre le système exciteur et le système inhibiteur du système nerveux central. En effet, chaque stimulus entraîne une réponse excitatrice et inhibitrice synchronisée et proportionnelle : si une rupture d'équilibre a lieu, cela entraîne une hyperexcitabilité et donc une crise.

Normalement, les neurones déchargent de façon individuelle ou en petits groupes pour accomplir une tâche, et cessent ensuite de décharger. Dans les mécanismes de déclenchement d'une crise, un petit groupe de neurones commence à décharger en même temps. Les autres neurones qui se trouvent à proximité ou dans l'ensemble du cerveau commencent à décharger ensemble à cause des connexions anormales entre des neurones ou des groupes de neurones : on définit cela comme un phénomène d'embrasement « kindling ». Ces décharges sont appelées hypersynchronie. Selon la zone du cerveau dans laquelle survient la crise, les effets seront différents (cf. les différents lobes du cerveau). Si l'activité électrique est confinée dans une partie du cerveau (appelée foyer épileptogène), cela entraînera une crise d'épilepsie partielle. Si elle s'étend à l'ensemble du cerveau, cela entraînera alors une crise d'épilepsie généralisée.

On parle de seuil épileptogène, c'est-à-dire le point critique au-delà duquel, face à certaines excitations ou stimulations, le cerveau va réagir par le déclenchement de crises d'épilepsie. De nombreux facteurs interviennent dans la baisse de ce seuil : la fatigue ou au contraire l'excitation, les sollicitations lumineuses, l'alcool, la fièvre, et beaucoup de médicaments (certains neuroleptiques, IMAO, baclofène, tramadol, dérivés terpéniques, etc.).

III. Classification des épilepsies ¹³⁻²⁰

Tout d'abord, nous allons étudier les différents types de crises d'épilepsie, et ensuite nous verrons la classification des syndromes épileptiques. Ces classifications permettent d'organiser les différentes manifestations épileptiques en fonction de leur sémiologie, localisation ou origine, afin de permettre une prise en charge optimale des patients.

A. Classification des crises d'épilepsies

1) *Les crises généralisées*

Les crises généralisées impliquent l'ensemble du cerveau : la décharge neuronale touche les 2 hémisphères cérébraux et se propage dans le cortex.

a. Les crises tonico-cloniques

La plus connue est la crise tonico-clonique ou « Grand Mal » qui se manifeste sur le corps entier, accompagnée d'une perte de connaissance complète. Ce type de crise se déroule en 3 phases :

- Phase tonique : à début brutal parfois accompagné d'un cri, généralement sans signe annonciateur (d'où le risque de chute). Elle se manifeste par une perte de connaissance et des contractions toniques avec révulsion des yeux, d'une apnée avec cyanose, d'une hypersécrétion bronchique et salivaire, d'une tachycardie, et parfois d'une morsure latérale de la langue. Elle dure en générale 10 à 20 secondes.
- Phase clonique : secousses intenses synchrones et bilatérales dues au relâchement intermittent de la contraction tonique. Elles s'espacent pour s'arrêter brutalement après 20 à 30 secondes.
- Phase résolutive ou post-critique : coma hypotonique avec relâchement musculaire complet (accompagné parfois d'une perte urinaire ou fécale). La respiration est ample et bruyante : c'est le stertor. Le patient reprend lentement connaissance au bout de quelques minutes voire quelques dizaines de minutes avec parfois une confusion mentale qui peut durer plusieurs heures.

Généralement le patient ne garde aucun souvenir de la crise mais il peut se plaindre d'une grande fatigue, de douleurs musculosquelettiques, de courbatures ou encore de céphalées.

Si on enregistre l'électroencéphalogramme du patient pendant la crise, on observe une activité rapide, de bas voltage et d'amplitude croissante lors de la phase tonique. Puis surviennent des polypointes ou des polypointes-ondes progressivement ralenties pendant la phase clonique. En phase post-critique, des ondes lentes s'installent progressivement, qui peuvent persister plusieurs heures ou plusieurs jours (figure 7).

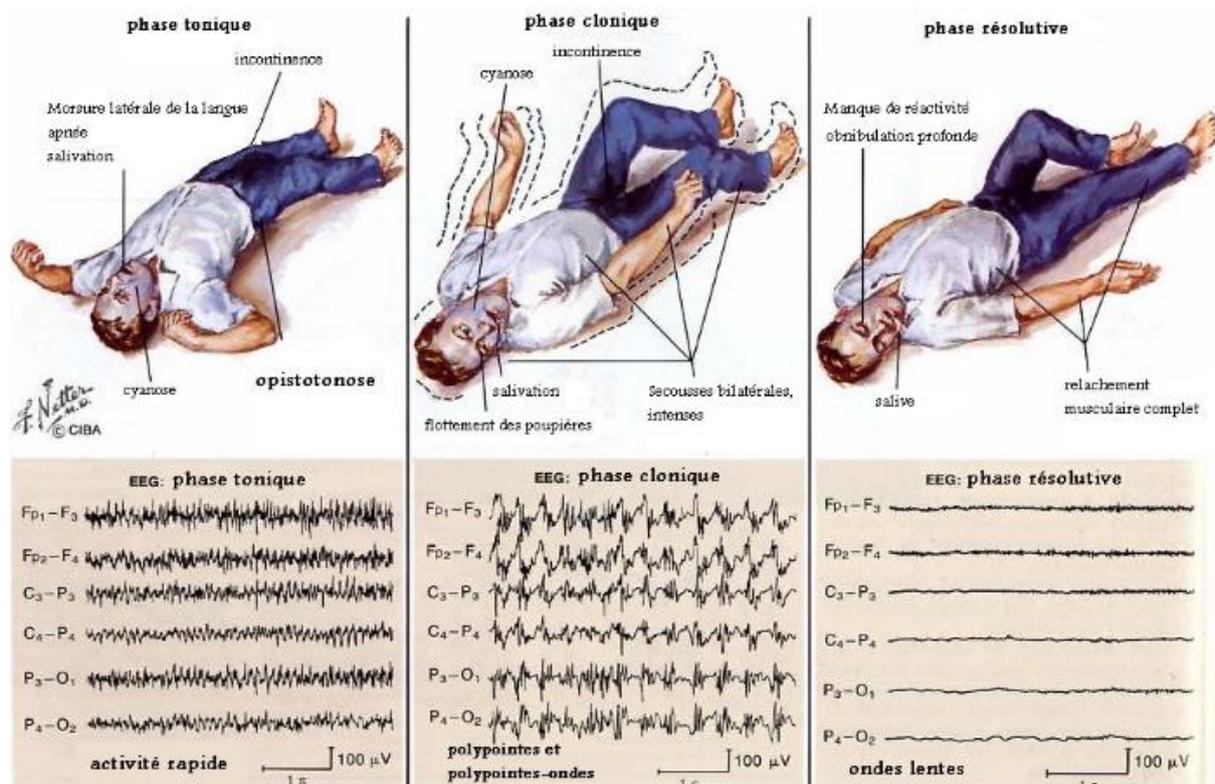


Figure 7 : Représentation d'une crise d'épilepsie généralisée avec enregistrement de l'EEG du patient. Disponible sur https://www.unifr.ch/neurology/assets/files/syllabus_course/F_Epilepsie_F.pdf

b. Les absences

Appelées aussi « Petit Mal » pour les différencier de celles vues précédemment, les absences se caractérisent par une perte de contact de quelques secondes, souvent diagnostiquées pendant l'enfance. Il en existe 2 types : les absences typiques et les absences atypiques.

Les absences typiques se traduisent par un début et une fin brutaux : le patient cesse ce qu'il faisait et son regard devient fixe. Les yeux partent vers le haut et le patient ne réagit pas aux stimuli extérieurs. Cette phase peut être accompagnée d'éléments cloniques, végétatifs ou automatiques : perte de tonus musculaire dans les mains, fibrillation des paupières, tachycardie, etc. La crise dure habituellement une dizaine de seconde, puis le patient reprend son activité ou reste confus seulement quelques secondes : il ne se souvient de rien.

Au niveau de l'EEG, on observe une décharge bilatérale, synchrone et symétrique de pointes-ondes de début et fin brusques. Le tracé est normal entre les crises.

Les absences atypiques sont plus difficiles à traduire : le début et la fin ne sont pas aussi clairement définis que pour les absences typiques et le patient sera souvent confus après la crise. Elles durent un peu plus longtemps et sont accompagnées également de signes toniques ou automatiques plus prononcés.

c. Les crises myocloniques

Ce type de crise se caractérise par une contraction musculaire soudaine et brève de type bilatéral et symétrique : comme des spasmes au niveau des épaules ou des bras, parfois dans l'ensemble du corps. Le patient peut alors lâcher des objets ou encore tomber si les spasmes touchent les jambes. Il n'y a pas de perte de conscience.

d. Les crises cloniques

Les crises cloniques, contrairement aux crises myocloniques, correspondent à des secousses musculaires rythmées. Ces spasmes touchent seulement les membres ou le corps entier avec une possible altération de la conscience.

e. Les crises toniques

Ces crises se traduisent par une augmentation du tonus musculaire. Selon la rapidité d'installation et la durée de la crise, les muscles se raidissent progressivement, ou au contraire, on observe des spasmes brutaux et massifs. Les muscles bronchiques sont également touchés, provoquant une apnée et parfois des troubles végétatifs. Le patient peut perdre l'équilibre et tomber (comme s'il était poussé vers l'avant ou l'arrière). Ce type de crise dure en général 10 à 15 secondes, mais peut aller jusqu'à 1 minute.

f. Les crises atoniques

Elles correspondent, comme leur nom le fait entendre, à une perte soudaine du tonus musculaire : le patient tombe brutalement et de façon « molle » (contrairement aux crises toniques). La crise dure généralement 10 à 15 secondes avec parfois une brève perte de connaissance. On peut remarquer de légers spasmes de la tête et parfois du corps entier, puis le patient reprend rapidement ses esprits après la crise.

2) *Les crises partielles*

Appelées aussi crises d'épilepsies focales, les crises partielles prennent naissance dans un secteur cortical limité. En fonction du signal symptôme (ou « aura » épileptique), de grande valeur localisatrice, on pourra déduire la région corticale initialement concernée. Pendant la crise, l'organisation des symptômes témoigne de la mise en jeu d'un réseau neuronal.

Toutes les épilepsies partielles se caractérisent par leur caractère paroxystique, leur brièveté, et la stéréotypie des manifestations d'une crise à l'autre. On distingue 3 types d'épilepsies partielles : les simples, les complexes, et celles qui se généralisent.

a. Les crises partielles simples

Dans ce type de crise, le patient reste conscient et peut se souvenir de ce qui s'est passé. Elles peuvent prendre diverses formes selon la zone touchée à l'intérieur du cerveau :

- Avec des signes moteurs : crise somato-motrice jacksonienne (ou « marche jacksonienne » avec des clonies unilatérales), crise versive (déviation d'une partie du corps voire giration du corps entier), crise phonatoire (perte de la parole).
- Avec des signes sensitifs ou sensoriels : crise somato-sensitive (fourmillements, engourdissement...), crise visuelle (points brillants, impression de grossissement ou de diminution...), crise auditive (acouphènes, déformation des voix...), crise olfactive (odeur désagréable), crise gustative (hallucination gustative acide ou amère).
- Avec des signes végétatifs : troubles du rythme cardiaque, troubles respiratoires, hypersalivation...
- Avec des signes psychiques : état de rêve, impression d'étrangeté, de déjà-vu.

b. Les crises partielles complexes

Ici, la rupture de contact est immédiate ou survient rapidement après un début de crise partielle simple. Le patient peut rester immobile avec les yeux dans le vague, ou alors déclencher des automatismes moteurs divers : déglutition, mâchonnement, grattage, onomatopées... Le patient n'aura pas de souvenir de la crise.

c. Les crises partielles simples et/ou complexes avec généralisation secondaire

Les crises partielles et complexes peuvent s'étendre à l'ensemble du cortex cérébral et provoquer une crise généralisée tonique ou tonico-clonique. Parfois la généralisation se produit rapidement et il n'est donc pas facile de constater que le patient a fait une crise partielle avant.

3) *Les crises inclassables*

On classe ici les crises qui ne rentrent pas dans les catégories précédentes : signes cliniques insuffisants, origine inconnue, ou encore sémiologie non typique.

B. Classification syndromique des épilepsies

L'approche syndromique des épilepsies permet de faire la distinction entre « crise d'épilepsie » et « maladie épileptique » : en effet, nous avons vu précédemment que la survenue d'une crise ne permet pas de dire qu'un patient est épileptique. L'intérêt de la classification syndromique est de repérer des situations de pronostics et de traitements différents. Certains syndromes peuvent conduire à ne pas proposer de traitement médicamenteux, d'autres peuvent être aggravés par certains médicaments antiépileptiques, ou à l'inverse être très bien traités par certains autres. L'autre intérêt de cette classification est de pouvoir mieux appréhender le pronostic d'une épilepsie et donc d'informer plus clairement le patient sur la suite de sa prise en charge.

Un syndrome épileptique se caractérise par « le groupement d'un certain nombre de symptômes et signes apparaissant ensemble d'une manière constante et non fortuite » (selon la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie). Il est défini par de nombreux paramètres :

- Les types de crises
- L'âge du patient lors des premières crises
- Les anomalies électroencéphalographiques (EEG)
- L'étiologie
- Les circonstances des crises
- L'état du patient : antécédents familiaux, handicap, retard mental, maladies...

Cette approche syndromique a permis d'établir un tableau des syndromes épileptiques, publié en 1989 par J.Roger et al. Il est encore utilisé aujourd'hui afin d'avoir une approche diagnostique standardisée et universelle, et d'avoir un langage commun pour décrire les phénomènes épileptiques (*annexe 1*).

Cette classification s'articule autour de 2 axes principaux : le type de crise (généralisée, partielle ou indéterminée) et l'étiologie (idiopathique, symptomatique ou cryptogénique).

- Epilepsie idiopathique : elle n'a pas de cause sous-jacente apparente (lésion). La cause génétique est à présumer. Les données cliniques et l'EEG permettent de les identifier sans imagerie.
- Epilepsie symptomatique : comme son nom l'indique, ce type d'épilepsie résulte d'une lésion cérébrale diffuse ou focale, évolutive ou fixée, reconnue par l'imagerie (traumatisme, hypoxie à la naissance, infection, tumeur cérébrale...), ou encore d'une anomalie biologique.
- Epilepsie cryptogénique : l'étiologie n'est pas connue mais l'origine lésionnelle est suspectée sans pouvoir l'affirmer par l'imagerie.

Chez les enfants, le syndrome peut être défini selon 3 axes : âge, type de crise (partielle ou généralisée) et l'étiologie (symptomatique/cryptogénique ou idiopathique) (figure 8).

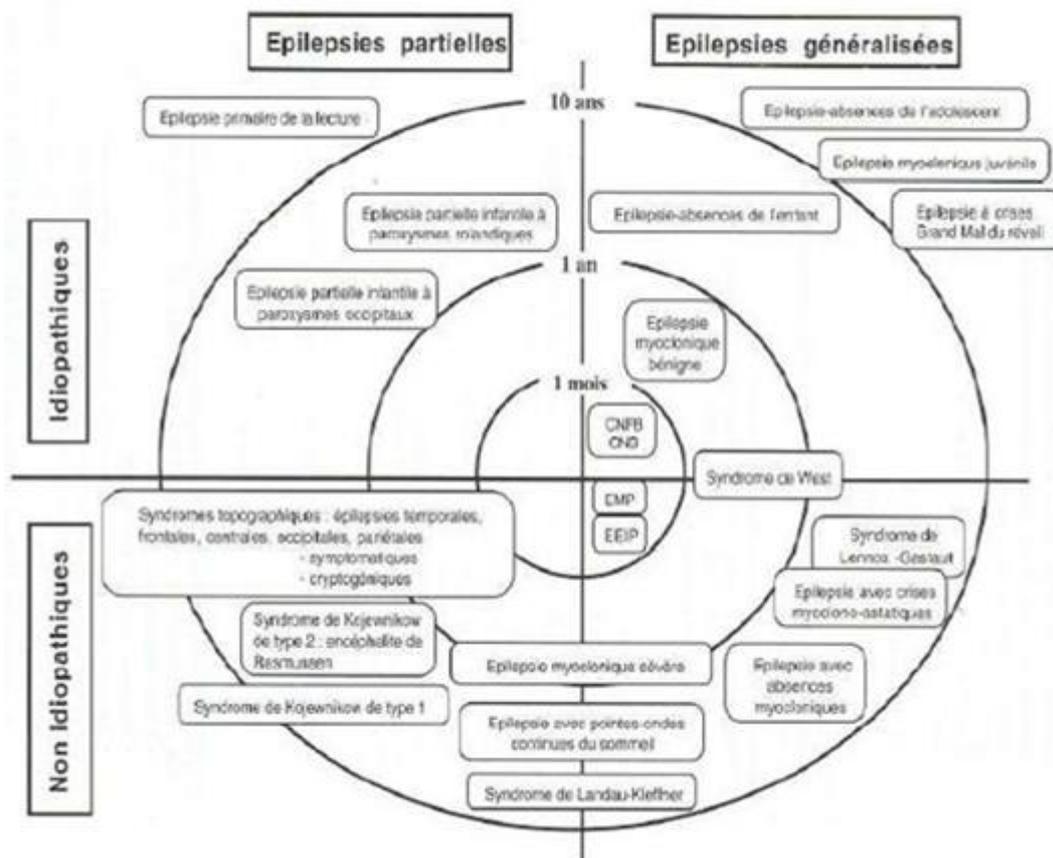


Figure 8 : Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques d'après Thomas et Arzimanoglu, 2000. Disponible sur <http://khaledsite.chez.com/residanat/cours/images/syndromes.JPG>

C. L'état de mal épileptique (EME)

1) *Définition*

L'état de mal épileptique (EME) a été définie par l'OMS en 1973 comme « un état caractérisé par une crise d'épilepsie qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition fixe et durable ».

Cela se traduit par une crise d'épilepsie qui se prolonge au-delà de 5 minutes, ou encore de plusieurs crises qui se succèdent sans que la précédente ne soit terminée (crises subintrantes).

Cet état met en jeu le pronostic vital et fonctionnel du patient : la prise en charge doit se faire le plus rapidement possible.

2) *Les causes des EME*

Chez un patient épileptique, les principales causes sont les suivantes :

- Sevrage ou sous dosage en antiépileptiques (34 %)
- Intoxication éthylique aiguë ou sevrage alcoolique (13 %),
- Privation de sommeil, prise de médicaments à risque convulsivant, infection intercurrente (7 %)

Chez un patient non épileptique, les pathologies aiguës sont ici à envisager en premier lieu :

- Systémiques : troubles métaboliques (hyponatrémie, hypoglycémie 15 %, anoxie 5 %), prise de toxiques convulsivants, sevrage en benzodiazépines, éclampsie...
- Cérébrales : accidents vasculaires (22 %), tumeurs (7 %), traumatismes crâniocérébraux (3 %), infections neuroméningées (3%)

Chez 10 à 20% des patients, l'état de mal épileptique n'a pas de cause connue.

3) *Classification des EME*

La première classification internationale des EME de 1981, corrigée en 1983 (*annexe 2*) dérive de la classification internationale des crises épileptiques. Elle repose sur la localisation des signes cliniques et électriques. Mais cette classification ne tient pas compte de l'âge de survenue, du contexte syndromique ou de l'étiologie. En 1994, Shorvon a proposé aussi une classification syndromique reposant, au contraire de la précédente, sur la présentation clinique, l'âge de survenue et le type de syndrome épileptique. Cependant, ces deux classifications restent complexes et sont peu utilisées par les soignants.

La classification opératoire des états de mal épileptiques est beaucoup plus simple et pratique. Elle repose sur 2 paramètres : convulsif ou non convulsif (*annexe 3*).

- L'état de mal épileptique convulsif (EMC) : de diagnostic rapide (facile à reconnaître) mais de pronostic défavorable, il s'agit d'une urgence vitale et fonctionnelle neurologique pour le patient.
- L'état de mal épileptique non convulsif (EMNC) : ici le diagnostic est plus difficile à poser mais le pronostic est plutôt favorable. Il existe 2 types d'EMNC : confusionnel et non confusionnel.
- L'état de mal « larvé » ou « *subtle status epilepticus* » est un 3^{ème} type d'état de mal où les manifestations cliniques sont minimales voire nulles. Il peut survenir à la suite d'un EMC pas assez ou pas traité du tout, ou d'emblée avec une notion de coma. Le diagnostic et le pronostic sont défavorables pour le patient.

IV. Diagnostic de l'épilepsie ^{22-26, 28-36}

Le diagnostic d'une épilepsie est primordial afin d'écartier d'autres pathologies ressemblant à celle-ci : convulsions fébriles, syncope, attaque de panique, etc. Un traitement antiépileptique chez un patient non épileptique peut avoir des conséquences néfastes au niveau de l'activité cérébrale.

En phase aigüe, le praticien devra s'assurer que l'épisode est bien de nature épileptique et non d'une crise symptomatique aigüe. Dans un 2^{ème} temps, il devra essayer de définir au mieux le syndrome épileptique et évaluer les risques de récives.

Le diagnostic est un processus basé sur des indices : les renseignements donnés par le patient et/ou son entourage (appelé l'anamnèse), ainsi que sur l'examen clinique neurologique (EEG) et sur les examens instrumentaux complémentaires.

A. L'anamnèse

L'interrogatoire du patient et/ou de son entourage permet d'avoir des détails cruciaux pour la pose du diagnostic d'épilepsie :

- Les antécédents : cas dans la famille du patient ou chez le patient d'épilepsie, de mort subite, de cardiopathie, de maladie métabolique, etc. Si le patient a eu des traumatismes crâniens, de la chirurgie, des crises fébriles...
- Les pathologies présentes : patient avec un déficit neurologique, prise de médicaments (abaissant le seuil épileptogène)
- La circonstance de survenue : horaire de la crise (nuit, journée), environnement (télévision, boîte de nuit, etc.), consommation ou sevrage de toxiques ou de médicaments...
- La clinique : signe de prodromes, état de conscience, chronologie de la crise, tonus musculaire, morsure de langue, version de la tête, confusion, sensation de déjà-vu...

Toutes ces informations sont importantes mais leur fiabilité reste fragile à cause de l'affolement de l'entourage lors de la crise et des souvenirs confus du patient lui-même.

B. L'électroencéphalogramme (EEG)

1) *En pratique*

Le 1^{er} examen réalisé après l'interrogatoire du patient est l'électroencéphalogramme. C'est un examen indolore et sans danger (pas de courant électrique !) qui dure une vingtaine de minutes, où le patient est assis sur un fauteuil dans une salle à lumière tamisée. L'EEG va permettre d'enregistrer l'activité électrique du cerveau grâce à des électrodes posées sur le cuir chevelu du patient. Elles vont mesurer les variations de potentiel électrique au cours du temps : ces potentiels sont le reflet de l'activité neuronale sous-jacente. Ainsi, une électrode représente l'activité d'une zone précise du cortex.

Les électrodes seront fixées grâce à une pâte conductrice selon le système international 10/20 : leur nombre varie de 8 à 21, et elles sont disposées de façon équidistante d'avant en arrière et de droite à gauche. Les chiffres pairs sont du côté droit et impairs du côté gauche. Elles sont ensuite reliées à une boîte têtère avec un amplificateur, et les potentiels sont traduits en signal numérique afin d'obtenir un tracé sur ordinateur (*figure 9*).

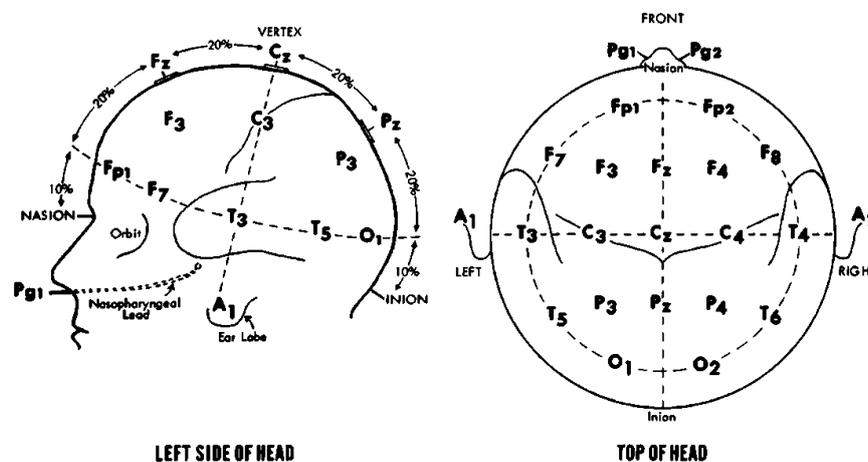


Figure 9 : Placement des électrodes selon le système international 10/20 d'après Courtesy of Grass, Astro-Med, Inc. Product Group. Disponible sur http://flaubert-lyc.spip.ac-rouen.fr/IMG/pdf/L_ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME.pdf

Lors de l'enregistrement, le personnel soignant va utiliser 2 techniques d'activation standards :

- L'hyperpnée (HPN) : le patient effectue une respiration ample, répétée de façon continue, pendant 4 à 5 minutes, en accentuant surtout la profondeur de l'expiration. L'objectif est de rechercher une modification du rythme de base, une accentuation d'anomalies préexistantes ou de nouvelles anomalies.
- La stimulation lumineuse intermittente (SLI) : elle délivre des éclairs lumineux intenses, à une fréquence variant de 1 à 60 Hz, selon les indications. Des éclairs sont produits par un stroboscope placé à 30 cm des yeux du patient. Ils sont d'intensité et de durée identiques,

quelle que soit la fréquence de stimulation. L'objectif de la SLI est de rechercher une photosensibilité caractéristique de certains syndromes épileptiques.

Une 3^{ème} technique d'activation peut être utilisée : la privation de sommeil.

Un EEG standard comporte 3 phases : une séquence de repos de 5 minutes, puis une HPN de 4 à 5 minutes suivie d'un repos de 1 à 2 minutes, et enfin une SLI. Le personnel soignant notera les modifications de comportement du patient, ses mouvements et sa vigilance tout au long de l'examen. On pourra également enregistrer en simultané la fréquence respiratoire et cardiaque, ainsi que l'activité musculaire (polygraphie).

2) *Interprétation des résultats*

a. *Les rythmes de fond*

Lors d'une activité cérébrale normale, différents tracés sont observables en fonction de l'état d'éveil du patient ou de l'activité qu'il pratique. L'activité électrique est caractérisée par la morphologie, l'amplitude, la fréquence, la stabilité, la topographie et la réactivité.

Les activités électriques cérébrales rythmiques sont classées selon leur fréquence. Il en existe 4 types (*tableau 1 et figure 10*) :

Tableau 1 : Les 4 activités électriques cérébrales visibles lors d'un EEG d'après les recommandations françaises (LFCE, SNCLF) sur l'EEG (2015)

		Fréquence	Amplitude	Localisation	Etat de vigilance
Activités	Alpha α	8 à 12 Hz	5 à 100 μ V	occipital, pariétal	au repos
	Beta β	13 à 30 Hz	2 à 20 μ V	frontal	activité mentale
	Thêta θ	4 à 7 Hz	5 à 100 μ V	frontal, temporal	somnolence
	Delta δ	1 à 3 Hz	20 à 2000 μ V	variable	sommeil profond

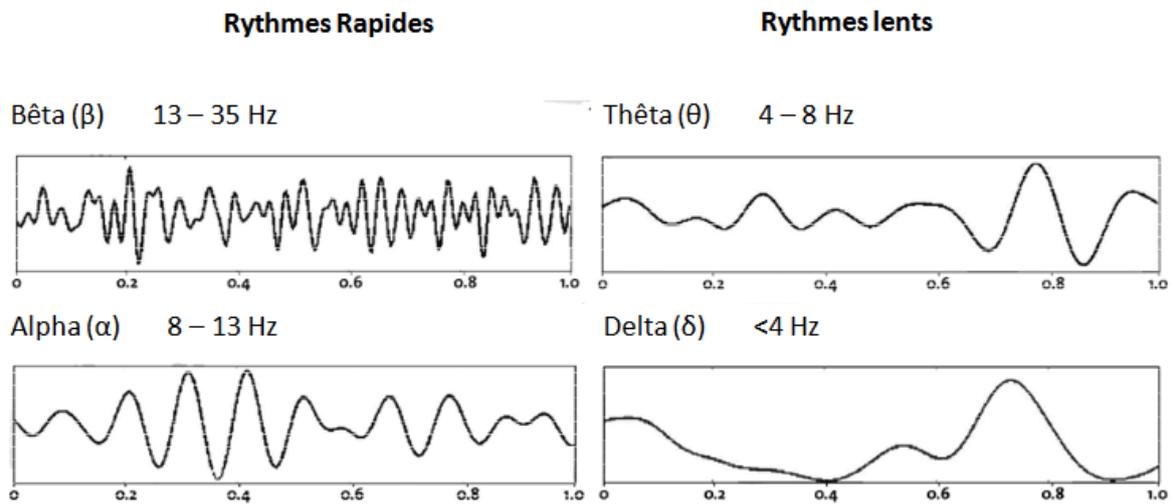


Figure 10 : Spectre de fréquence des activités EEG. Disponible sur http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/apport_de_leeg_dans_le_diagnostic_et_le_suivi_des_epilepsies_de_lenfant_272740/article.phtml?tab=texte

L'activité Alpha est à son maximum lorsque le patient a les yeux fermés, puis disparaît transitoirement lors de leur réouverture. Quand le patient est engagé dans une tâche cognitive, les ondes Beta les remplacent (ondes plus rapides et peu amples). Cette activité Beta est bloquée lors de stimulations sensorielles ou motrices.

L'aspect de l'EEG normal est caractérisé par des ondes Alpha et Beta stables, périodiques et de faible amplitude (le patient est en état de veille et au repos) (figure 11).

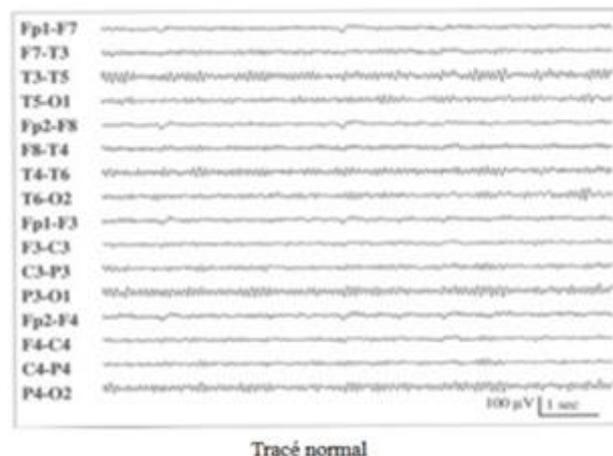


Figure 11 : Représentation d'un tracé normal d'EEG d'après The Johns Hopkins Atlas of Digital EEG, An Interactive Training Guide, Krauss. Disponible sur http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/apport_de_leeg_dans_le_diagnostic_et_le_suivi_des_epilepsies_de_lenfant_272740/article.phtml?tab=texte

b. Les anomalies

Les anomalies de l'EEG peuvent être décomposées en trois catégories :

- La détérioration du rythme de fond normal : activités trop lentes ou trop rapides en fonction de l'état de vigilance
- L'apparition d'ondes anormales (paroxystiques) appelées grapho-éléments (*figure 12*)
- La disparition de toute activité (mort cérébrale)

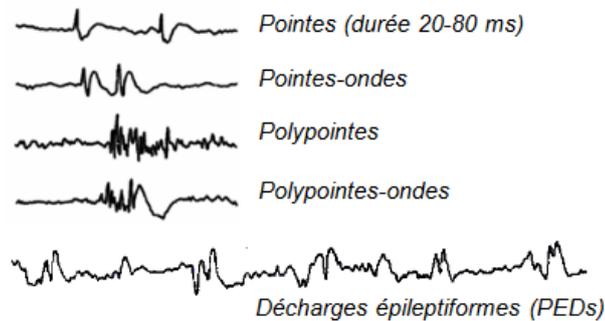


Figure 12 : Représentation des principales activités paroxystiques

L'analyse de ces activités dans le tracé d'un EEG permet d'apporter des arguments en faveur d'une épilepsie et de caractériser le syndrome épileptique du patient. Cependant, un tracé normal ne peut exclure ce diagnostic (faux négatif). Le risque de faux positifs, quant à lui, est possible : on observe 0.5% d'anomalies épileptiformes dans la population générale ainsi que chez 2 à 4% des enfants en bonne santé, alors qu'ils ne sont pas épileptiques.

L'EEG est donc de grande valeur diagnostique mais il faut rester prudent sur son interprétation.

c. Exemples d'EEG

Pour l'épilepsie, il existe 2 type d'EEG :

- L'EEG critique : tracé obtenu pendant une crise (plutôt rare)
- L'EEG intercritique : tracé obtenu en dehors d'une crise. Selon les recommandations, il doit être réalisé dans les 24h après une 1^{ère} crise épileptique (ou suspicion) afin de confirmer le diagnostic. Il peut être également fait dans le suivi d'un patient épileptique pour suivre l'évolution de son épilepsie et l'efficacité de son traitement.

Quelques exemples de tracés d'EEG critiques obtenus chez des patients épileptiques :

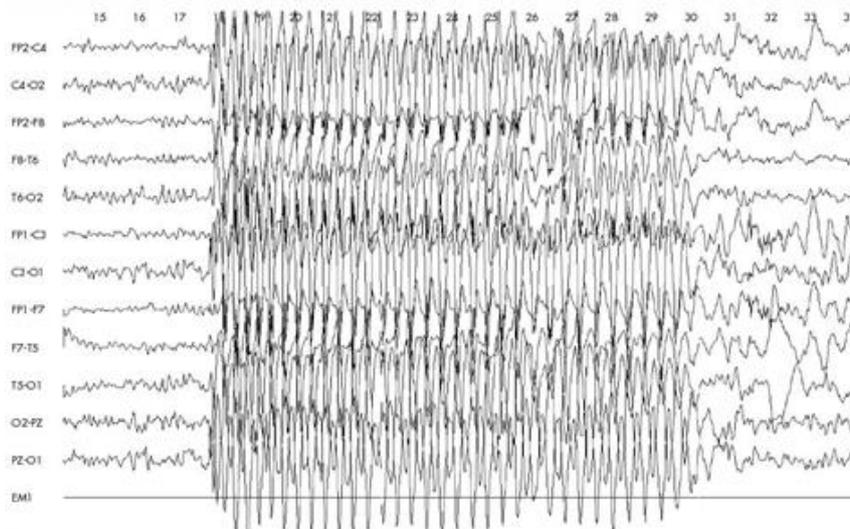


Figure 13 : Absence typique enregistrée chez un enfant de 6 ans. Séquence de pointes-ondes lentes à 3 Hz, généralisées, synchrones, durant 10 secondes à début et fin brusques contemporaine d'une suspension de la conscience. Disponible sur http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/apport_de_leeg_dans_le_diagnostic_et_le_suivi_des_epilepsies_de_lenfant_272740/article.phtml?tab=texte

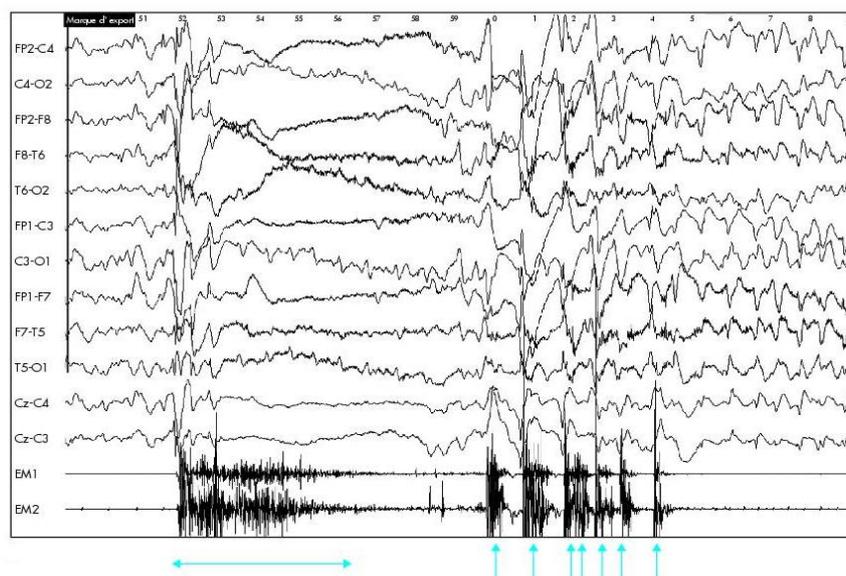


Figure 14 : Crise comportant une phase tonique puis une phase clonique. Lors de la phase tonique, activité EMG bilatérale, soutenue et prolongée pendant 5 secondes, puis phase clonique avec des contractions brusques et brèves synchrones des pointes. Disponible sur http://www.jle.com/fr/revues/mtp/e-docs/apport_de_leeg_dans_le_diagnostic_et_le_suivi_des_epilepsies_de_lenfant_272740/article.phtml?tab=texte

En conclusion, nous pouvons dire que le diagnostic de la crise d'épilepsie est avant tout clinique, basé sur l'interrogatoire du patient et des témoins éventuels de la crise. L'EEG apporte des arguments de confirmation du diagnostic et oriente parfois vers une étiologie symptomatique aiguë (encéphalite, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie métabolique...). Il participe à la caractérisation électroclinique du syndrome épileptique, indispensable à la mise en place du traitement antiépileptique et à l'orientation du bilan complémentaire.

C. Les examens complémentaires

1) *Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)*

L'IRM est l'examen morphologique de choix pour préciser le caractère essentiel ou secondaire de l'épilepsie, et dans le dernier cas de préciser la lésion épileptogène. En cas de présence d'une lésion épileptogène, l'IRM pourra également apporter des arguments en faveur d'une orientation thérapeutique chirurgicale. Sa sensibilité est de 76% dans l'épilepsie temporale.

Le principe de l'IRM est de placer les protons de la partie du corps étudié dans le même sens grâce à un puissant aimant. Ensuite, il faut les stimuler en leur apportant de l'énergie grâce à une onde radio : ils vont alors tous tourner dans le même sens, c'est ce qu'on appelle le phénomène de résonance. Une fois les protons alignés et en phase, on arrête la stimulation radio. Les protons vont retourner à leur état originel et restituer l'énergie reçue sous forme d'onde : cette onde sera captée par une antenne qui va donner un signal. Ce signal sera traduit informatiquement pour donner une image bi- voire tri-dimensionnelle nette et précise d'une partie du corps (cerveau, moelle épinière, oreille interne, muscles, etc.). La présence de métal est donc contre-indiquée car cela va perturber le champ magnétique et altérer les images, et plus grave, le corps métallique peut migrer et endommager les tissus du patient (clips vasculaires, valve cardiaque...). Les porteurs de pacemaker ou de prothèse auditive interne sont également contre-indiqués aux IRM.

En pratique, le patient est allongé sur un lit mobile qui pénètre dans un tunnel au sein de l'aimant, et la zone du corps à examiner est entourée par une antenne (une sorte de casque pour l'IRM du cerveau). L'examen dure environ ¼ d'heure : le patient doit rester totalement immobile et respirer tranquillement. C'est un examen indolore (parfois injection de galodinium) et sans danger (juste le bruit fort de la machine).

Voici quelques lésions mises en évidence grâce à l'IRM dans le cadre d'une épilepsie (*figure 15*) :

- Malformations corticales
- Séquelles d'AVC, de méningites, d'encéphalite herpétique

- Malformations vasculaires : cavernomes
- Tumeurs...

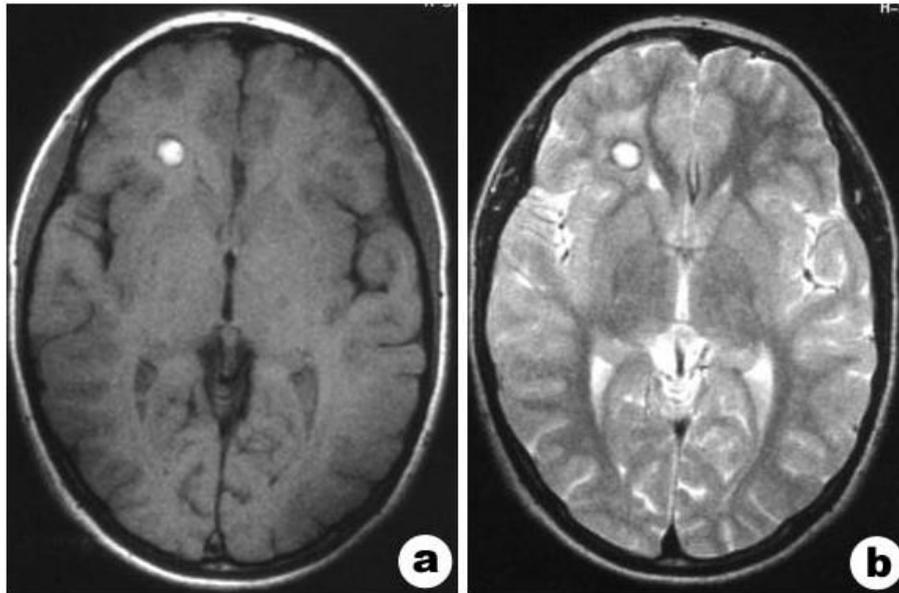


Figure 15 : Coupes IRM axiales en pondération T1 (a) et T2 (b) montrant un cavernome frontal droit. Disponible sur <http://www.rmnsoci.info/document.php?id=467>

Il existe une variante de l'IRM : l'IRM fonctionnelle (IRMf), qui va donner une cartographie fonctionnelle des aires motrices, des aires du langage et de la mémoire. Ceci est possible par la mesure de l'effet BOLD (*blood oxygenation level dependent*) qui est basée sur la détection des variations de flux et d'oxygénation du sang, secondaires à l'activité neuronale. Ce système repose sur les propriétés magnétiques de la déoxyhémoglobine endogène, dont la concentration locale varie au cours de l'activité neuronale.

2) Scanner ou Tomodensitométrie (TDM)

Comme la radiographie, le scanner est une technique irradiante basée sur l'absorption des rayons X par les tissus.

Son principe consiste à réaliser des coupes fines de la région anatomique à explorer. Les rayons X seront absorbés différemment selon les tissus traversés : on va calculer leur coefficient d'absorption et donc leur densité radiologique, et en déduire une image bidimensionnelle contrastée. Il existe aussi de nouveaux scanner hélicoïdaux qui permettent de reconstruire des cerveaux en 3D, tout en diminuant l'irradiation aux rayons X.

En pratique, comme pour l'IRM, le patient est allongé sur un lit mobile, la tête immobilisée, et rentre sous un arceau rotatif émetteur de rayons X. Un produit de contraste pourra être injecté (souvent à base d'iode). L'acquisition des images est très rapide (30 secondes), pendant

lesquelles le patient devra arrêter de respirer. Au total, le scanner dure entre 10 et 30 minutes. C'est un examen indolore et sans danger : les taux d'irradiation sont minimales.

Le scanner est une technique très rapide (plus rapide que l'IRM) qui peut être utile dans les situations d'urgence : détection d'une hémorragie cérébrale, d'une lésion traumatique... mais il est peu performant pour rechercher les lésions tumorales ou malformatives.

3) *La tomographie d'émission monophotonique (TEMP ou SPECT)*

Cette technique d'imagerie nucléaire permet de mesurer les variations du débit sanguin cérébral entre l'état intercritique et percritique. On va injecter au patient un traceur radioactif (HMPAO ou ECD) au moment de la crise d'épilepsie ou dans l'heure qui suit, afin de repérer les hyperdébits caractéristiques de la zone épileptogène. Le patient est placé sur un lit mobile, la tête immobilisée sous une gamma-caméra qui va tourner autour de lui. Elle va mesurer les émissions de rayon gamma du radiopharmaceutique, qui seront interprétées par un ordinateur en image 3D. Sa sensibilité dans l'épilepsie temporale est de 45 à 90% en phase intercritique et presque 100% en phase percritique.

L'interprétation de ces images se fait toujours en parallèle avec une vidéo-EEG afin de faire des corrélations entre l'activité électrique, l'anatomie et la clinique.

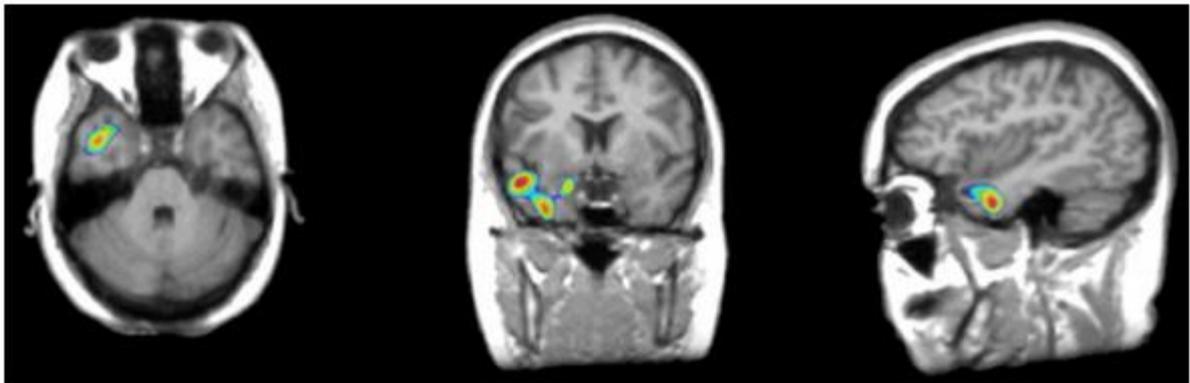


Figure 16 : Hyperperfusion ictale temporale latérale et médiale dans une épilepsie temporale associée à une tumeur dysembryoplasique neuroéithéliale polaire. Disponible sur <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S002837700800026X-gr2.jpg>

4) *La tomographie d'émission de positons (TEP ou PET-scan)*

Cette technique d'imagerie, plus nette que le TEMP, va mesurer les émissions de positons des traceurs injectés au patient en phase intercritique. Ces traceurs peuvent être des éléments simples comme le glucose marqué au fluor-18 ou encore l'eau marquée à l'oxygène-15. Ceci va

permettre de localiser leur fixation et leur consommation dans les différentes parties du cerveau, et en particulier dans les zones impliquées dans l'épilepsie. On obtient une image 3D qui sera interprétée avec les EEG et les IRM du patient.

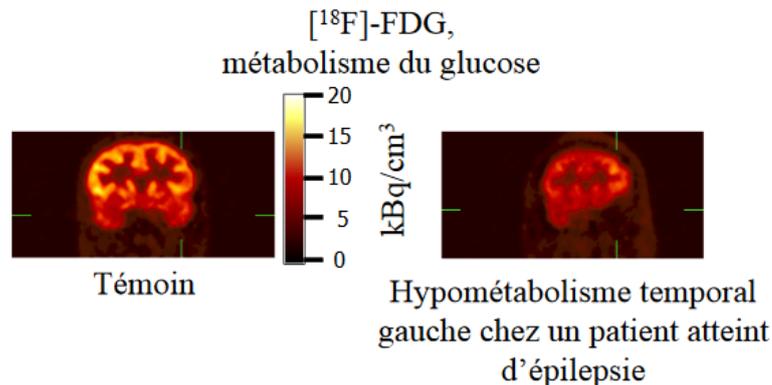


Figure 17 : Comparaison de la consommation de glucose chez un patient témoin versus un patient épileptique. Disponible sur <http://sfp.in2p3.fr/expo/Conf2008/Vivant/Comtat.pdf>

5) Bilan biologique

La réalisation d'un bilan biologique va permettre de rechercher les anomalies métaboliques susceptibles d'être responsables, ou d'avoir favorisé la crise. Il va comprendre :

- Une glycémie capillaire
- Un ionogramme sanguin
- Le dosage de l'urée sanguine
- Le dosage de la créatininémie
- Le dosage des toxiques et médicaments : non systématique, dépendant du contexte médico-légal
- Le dosage de l'alcoolémie : non systématique, dépendant du contexte médico-légal. Chez un patient alcoolique, dosage seulement si la crise ne rentre pas dans un contexte de sevrage.
- La recherche de prescription de médicaments abaissant le seuil épileptogène (tramadol, tricyclique...) et de sevrage aux benzodiazépines.

6) Bilan génétique

L'existence d'une composante génétique dans l'épilepsie est connue depuis des années grâce aux études de concordance entre jumeaux et l'analyse d'agrégations familiales (épilepsie familiale) : on retrouve cette composante génétique dans 40% des épilepsies. Le nombre de

gènes intervenant dans la détermination génétique des épilepsies est variable : un gène unique dans les formes monogéniques, ou plusieurs gènes en cas d'hérédité complexe.

Les techniques de séquençage permettent d'analyser l'ensemble ou une grande partie du génome, et grâce aux progrès de ces techniques, cela permet d'éclaircir le contexte génétique d'un grand nombre de syndromes épileptiques rares. Par exemple, dans l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (*autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy ADNFLE*), le gène touché est celui qui code les récepteurs ionotropes hétéropentamériques, qui pourraient avoir un rôle dans la régulation de la libération de neuromédiateurs, notamment du glutamate.

L'analyse de ces gènes n'est actuellement pas possible en routine et pour tous les patients épileptiques. La recherche de mutation dans les gènes d'intérêt est utile dans les formes du nourrisson (pour rassurer les familles sur le caractère transitoire de ces épilepsies et d'éviter des prises en charge agressives) ; et intéressante dans les épilepsies frontales et temporales (meilleur pronostic que dans des formes non génétiques).

7) *Bilan neuropsychologique*

Ce bilan comporte une évaluation de l'état fonctionnel du patient (langage, mémoire...) en fonction des régions cérébrales impliquées dans l'épilepsie. Il prend en compte également le contexte scolaire ou professionnel du patient, sa situation familiale, ses conditions et son hygiène de vie, sa classe socio-professionnelle... Une aide psychologique peut être mise en place pour le patient et/ou son entourage afin de mieux comprendre la maladie et comment vivre avec.

Tous ces éléments vont permettre d'optimiser la prise en charge du patient, tant sur le point médical qu'humain. Le traitement médicamenteux n'est qu'une étape importante, le patient est acteur de sa maladie en coopération avec son neurologue, et il ne faut pas négliger l'impact qu'elle peut avoir sur sa vie.

V. Les traitements pharmacologiques ^{37,39,42-44,46}

Comme nous l'avons vu précédemment, le début du XX^{ème} siècle a été prolifique en termes de découvertes médicamenteuses, et donne naissance aux antiépileptiques de 1^{ère} génération. Par la suite, de nombreuses autres molécules ont été commercialisées comme antiépileptiques de 2^{ème} génération, qui ont ensuite fait place au début des années 2000 à la nouvelle génération d'antiépileptique que nous détaillerons par la suite.

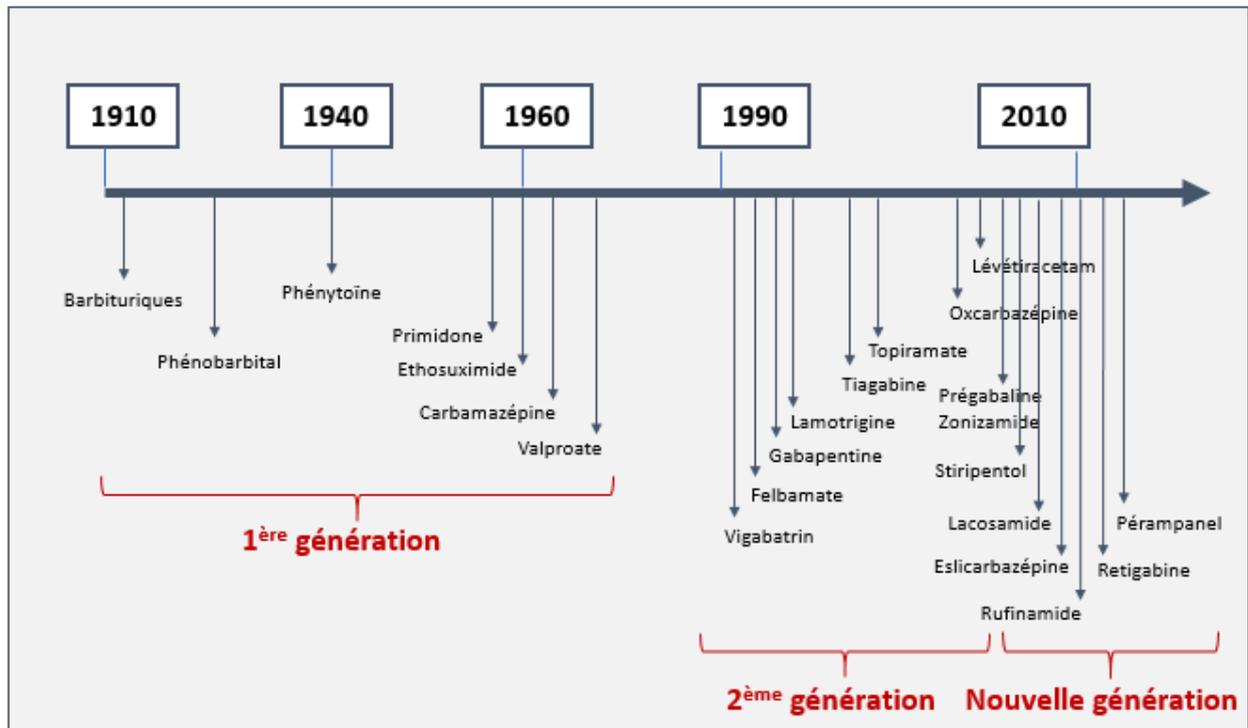


Figure 18 : Classification chronologique des molécules antiépileptiques en fonction de leur date de mise sur le marché

Toutes ces molécules ont un but : réduire, voire supprimer, les crises d'épilepsie chez les patients. L'antiépileptique sera choisi en fonction du type d'épilepsie, de l'âge du patient ou encore de sa tolérance au médicament. Le tout associé à des règles hygiéno-diététiques saines et à un suivi rigoureux du traitement.

Nous allons étudier les indications, posologies, mécanismes d'action, effets indésirables et interactions de tous ces antiépileptiques disponibles sur le marché.

A. Principaux antiépileptiques de 1^{ère} génération

1) Les différentes formes galéniques

Les antiépileptiques se présentent généralement sous forme de comprimés : c'est une forme facile à prendre, et les erreurs de manipulations de dose sont minimales. Les formes liquides sont plutôt réservées aux enfants ou aux personnes avec des problèmes de déglutition (personnes âgées, alitées...).

Tableau 2 : Formes galéniques des antiépileptiques (AE) de 1^{ère} génération

AE	Formes galéniques
Phénobarbital	GARDENAL ® comprimés à 10mg, 50mg et 100mg ®, solution injectable à 40mg/2ml et 200mg/4ml ALEPSAL ® comprimés à 15mg, 50mg, 100mg et 150mg
Phénytoïne	DIHYDAN ® comprimés sécables à 100mg
Primidone	MYSOLINE ® comprimés sécables à 250mg
Ethosuximide	ZARONTIN ® sirop à 250mg/5ml
Carbamazépine	TEGRETOL ® comprimés sécables à 200mg, suspension buvable à 20mg/ml TEGRETOL LP ® comprimés sécables à 200mg et 400mg
Valproate de sodium	DEPAKINE ® comprimés gastrorésistants à 200mg et 500mg, sirop à 57.64mg/ml, solution buvable à 200mg/ml DEPAKINE CHRONO ® comprimés sécables LP à 500mg MICROPAKINE LP ® granulés LP à 100mg, 250mg, 500mg, 750mg et 1000mg

2) Les indications

Tableau 3 : Indications des antiépileptiques de 1^{ère} génération

AE	Indications
Phénobarbital	Comprimés : seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques), et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) Injectables : état de mal épileptique, épilepsies généralisées et partielles si voie orale impossible
Phénytoïne	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises tonico-cloniques) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) <i>Traitement de la névralgie du trijumeau</i>
Primidone	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation)
Ethosuximide	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (absences, crises myocloniques et atoniques)
Carbamazépine	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises tonico-cloniques) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) <i>Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque, prévention des rechutes des troubles bipolaires</i> <i>Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien, des douleurs neuropathiques</i>
Valproate de sodium	Seul ou en association dans les épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, myocloniques, atoniques, absences et syndrome de Lennox-Gastaut) et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation)

Certains antiépileptiques ont des indications autres que l'épilepsie, comme la phénytoïne et la carbamazépine qui sont utilisées dans le traitement de certaines douleurs. Leurs effets dans ces pathologies viennent d'une démarche empirique dont l'effet antalgique a été découvert secondairement.

3) Les posologies

Tableau 4 : Posologies des antiépileptiques de 1^{ère} génération

AE	Posologie enfant	Posologie adulte	Paliers	Remarques
Phénobarbital	Formes orales			
	< 20 kg : 5 mg/kg/j Entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg/j > 30 kg : 2 à 3 mg/kg/j	2 à 3 mg/kg/j	Efficacité observée au bout de 15 jours minimum	<u>Enfant</u> : en 1 ou 2 prises, peut être écrasé <u>Adulte</u> : 1 prise au coucher
	Formes injectables			
	<u>12 à 30 mois</u> : 10 à 20 mg/j <u>30 mois à 15 ans</u> : 20 à 40 mg/j	200 à 400 mg/j voire 600 mg/j dans les états de mal épileptiques	Idem	Dissoudre le flacon dans 2ml d'eau pour les enfants, dans 4ml (voie IM) ou dans 10ml (voie IV) pour les adultes
Phénytoïne	3 à 8mg/kg/j	2 à 6mg/kg/j Dose usuelle : 3cp/jour Max : 5 à 6cp/j		En 1 ou 2 prises
Primidone	< 2 ans : 1 à 2cp/j <u>2 à 5 ans</u> : 2 à 3cp/j <u>6 à 10 ans</u> : 3 à 4cp/j	> 10 ans et adulte : 10 à 20 mg/kg/j Soit 3 à 6cp/j	Débuter à ½cp le soir, augmenter par ½cp tous les 3jours	En 2 prises équivalentes
Ethosuximide	<u>De 3 à 6 ans</u> : 5 ml/j <u>> 6ans</u> : 20 à 30 mg/kg/j Max 20ml/j	20 mg/kg/j soit 30 ml Max 40 ml/j	Augmenter de 5ml tous les 4 à 7 jours	En 2 prises aux repas 1 prise possible quand stabilisation des crises
Carbamazépine	10 à 20 mg/kg/j Max 6 à 15ans : 1000 mg/j	10 à 15 mg/kg/j Max 1200 mg/j	Augmenter tous les 2 à 5 jours pendant 2 semaines	En 2 ou 3 prises
Valproate de sodium	30 mg/kg/j	20 à 30 mg/kg/j	Débuter à 10 à 15 mg/kg/j puis augmenter sur 1 à 2 semaines	En 1 ou 2 prises Pendant les repas (mais pas avec des aliments chauds)

4) Les mécanismes d'action

Tableau 5 : Mécanismes d'action des antiépileptiques de 1^{ère} génération

Mécanismes AE	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants	Potentialisation du GABA	Blocage du glutamate	Blocage des canaux calciques de type T
Phénobarbital	+	+ Stimule les récepteurs GABA A	+/-	0
Phénytoïne	++	0	+/-	0
Primidone	0	+ Facilite l'activation des récepteurs GABA A	0	0
Ethosuximide	0	0	0	+ Supprime l'activité paroxystique pointe-onde à 3cycles/s
Carbamazépine	++	0	+/- Diminue sa libération	?
Valproate de sodium	++	+ Inhibe sa dégradation	+/-	+/-

Ces mécanismes visent à :

- renforcer l'action inhibitrice du GABA au niveau cérébral
- diminuer l'activité excitatrice du glutamate.

Ces changements entraînent des modifications de conductances ioniques au niveau des membranes neuronales, ce qui va rééquilibrer les systèmes excitateurs et inhibiteurs.

5) Les principaux effets indésirables

Lors de l'initiation du traitement, les effets indésirables seront souvent nombreux et communs à de nombreuses molécules : nausées, vomissements, sédation, fatigue... Le patient devra être prévenu et informé lors de la 1^{ère} délivrance de son traitement. Une thérapeutique correctrice pourra être mise en place si les effets indésirables sont trop importants, voire un changement de molécule.

Tableau 6 : Principaux effets indésirables des antiépileptiques de 1^{ère} génération

AE	Principaux effets indésirables
Phénobarbital	Somnolence, vertiges, agitation, nausées, anomalie du comportement, augmentation des gamma-GT et/ou des transaminases et phosphatases alcalines, dermatite allergique, tératogène...
Phénytoïne	Nausées, vertiges, confusion mentale, tremblements troubles visuels, rash cutané, hypertrophie gingivale, hirsutisme, tératogène...
Primidone	Somnolence, vertiges, fatigue, anémie mégaloblastique, nausées, dépendance, augmentation des gamma-GT...
Ethosuximide	Diminution de l'appétit, céphalée, ataxie, vertiges, somnolence, nausées, douleurs gastriques, urticaire...
Carbamazépine	Leucopénie, prise de poids, œdème, hyponatrémie, ataxie, vertiges, somnolence, fatigue, troubles de l'accommodation, nausées, sécheresse buccale, rétention urinaire, urticaire, augmentation des gamma-GT, tératogène...
Valproate de sodium	Tératogène, anémies, thrombopénie, prise de poids, tremblements, sédation, état confusionnel, perte d'audition, nausées, alopecie, hyponatrémie, irrégularités menstruelles...

6) Les interactions médicamenteuses

Le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine sont des inducteurs puissants :

- Des cytochromes P450
- De l'époxyde hydrolase
- De l'uridine diphosphate glucuronyltransférase

Ces molécules vont donc augmenter l'élimination des contraceptifs oraux, des AVK, des antiarythmiques, des psychotropes, des autres antiépileptiques comme les barbituriques...

A l'inverse, le valproate de sodium est un inhibiteur puissant :

- Des cytochromes P450
- De l'uridine diphosphate glucuronyltransférase

Cette molécule va donc augmenter les taux plasmatiques des autres médicaments associés.

a. Les contre-indications

Tableau 7 : Principales contre-indications des antiépileptiques de 1^{ère} génération

AE	Molécules	Conséquences
Phénobarbital	-Acide cholique -Millepertuis -Dasabuvir, Rilpivirine, Voriconazole...	->Effet antagoniste ->Baisse des concentrations en phénobarbital et donc de son efficacité ->Diminution des concentrations plasmatiques de ces molécules (donc de leur efficacité)
Phénytoïne	-Cobicistat, Telaprevir, Isavuconazole, cytotoxiques... -Millepertuis	->Diminution des concentrations plasmatiques de ces molécules ->Baisse des concentrations en phénytoïne
Primidone	-Voriconazole -Millepertuis	->Diminution des concentrations en voriconazole ->Baisse des concentrations en primidone
Ethosuximide	-Millepertuis	->Baisse des concentrations en ethosuximide
Carbamazépine	-Telaprevir, voriconazole	->Diminution des concentrations plasmatiques de ces molécules
Valproate de sodium	-Méfloquine -Millepertuis	->Baisse des concentrations en valproate associé à l'effet proconvulsivant de la Méfloquine ->Baisse des concentrations en valproate

Selon les pathologies ou les antécédents du patient, certaines molécules seront contre-indiquées :

Phénobarbital : porphyries, insuffisance respiratoire sévère, allergie au blé.

Phénytoïne : absences, myoclonies, bloc sino-auriculaire, allergie au blé.

Primidone : porphyries, insuffisance respiratoire sévère.

Ethosuximide : porphyrie hépatique, porphyrie cutanée.

Carbamazépine : bloc auriculoventriculaire, antécédents d'hypoplasie médullaire, antécédents de porphyrie hépatique.

Valproate de sodium : hépatite aiguë ou chronique, antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, porphyrie hépatique, troubles connus du cycle de l'urée, troubles mitochondriaux connus (syndrome d'Alpers-Huttenlocher).

b. Les associations déconseillées

L'alcool est l'association déconseillée commune à tous les antiépileptiques. En effet, l'alcool favorise l'apparition des crises d'épilepsie et en plus il va majorer l'effet sédatif des antiépileptiques.

Tableau 8 : Principales associations déconseillées des antiépileptiques de 1^{ère} génération

AE	Molécules	Conséquences
Phénobarbital	-Contraceptifs oraux	->Baisse de l'efficacité contraceptive
Phénytoïne	-Contraceptifs oraux, clozapine, bocéprevir, aprepitant, apixaban... -Cimetidine > 800mg/j, cytotoxiques...	->Baisse de l'efficacité de ces molécules par augmentation de leur métabolisme hépatique ->Baisse des concentrations en phénytoïne donc risque convulsif
Primidone	Contraceptifs oraux, bosentan, praziquantel, télithromycine...	->Baisse de l'efficacité de ces molécules par augmentation de leur métabolisme hépatique
Carbamazépine	-Contraceptifs oraux, fentanyl, miansérine, simvastatine... -Jus de pamplemousse, érythromycine	->Baisse de l'efficacité de ces molécules par augmentation de leur métabolisme hépatique ->Augmentation des concentrations en carbamazépine avec risque de surdosage
Valproate de sodium	-Lamotrigine -Pénems	->Risque de réactions cutanées graves par augmentation des concentrations en lamotrigine ->Baisse rapide des concentrations en valproate

7) Conditions particulières de prescription et/ou de délivrance à l'officine

En raison de leur tératogénicité, les conditions de prescription et de délivrance du Valproate de sodium et de ses dérivés ont été renforcées en date du 26 mai 2015. Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Chez celles pour qui la prescription est indispensable, le valproate de sodium ne peut être prescrit pour la 1^{ère} fois que par un spécialiste en neurologie ou en pédiatrie. La prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente : « *Traitement des patients épileptiques par les spécialités Depakine[®], Depakine chrono[®], Micropakine[®] et génériques à base de valproate de sodium* ». La patiente devra également avoir une contraception efficace pendant tout le traitement.

Tout prescripteur pourra ensuite faire les renouvellements, dans la limite d'un an (avec présentation de l'ordonnance initiale du spécialiste et de l'accord de soin).

La délivrance de ces spécialités ne pourra se faire sans la présentation de l'accord de soin à chaque fois, ainsi que l'ordonnance initiale du spécialiste. Le pharmacien devra noter sur l'ordonnance la quantité de médicament délivrée.

Un nouveau logo est maintenant apposé sur les boîtes de médicaments qui présentent un risque pendant la grossesse (figure 19) :



Figure 19 : Exemple de logo sur la boîte de Depakine[®] montrant le danger de cette molécule pendant une grossesse. Disponible sur <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mdepak01-DEPAKINE.html>

B. Principaux antiépileptiques de 2^{ème} génération

1) Les différentes formes galéniques

Tableau 9 : Les différentes formes galéniques des antiépileptiques de 2^{ème} génération

AE	Formes galéniques
Vigabatrin	SABRIL ® comprimés pelliculés à 500mg, granulés pour solution buvable à 500mg
Felbamate	TALOX A® comprimés à 600mg, suspension buvable à 600mg/5ml
Gabapentine	NEURONTIN ® comprimés pelliculés à 600mg et 800mg, gélules à 100mg, 300mg, 400mg
Lamotrigine	LAMICTAL ® comprimés à croquer/dispersibles à 2mg, 5mg, 25mg, 50mg, 100mg et 200mg
Tiagabine	GABITRIL ® comprimés pelliculés à 5mg, 10mg et 15mg
Topiramate	EPITOMAX ® gélules à 15mg, 25mg et 50mg, comprimés pelliculés à 50mg, 100mg et 200mg
Oxcarbazépine	TRILEPTAL ® comprimés pelliculés à 100mg, 300mg et 600mg, suspension buvable à 60mg/ml
Lévétiracétam	KEPPRA ® comprimés pelliculés à 250mg, 500mg et 1000mg, solution buvable à 100mg/ml
Prégabaline	LYRICA ® gélules à 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg et 300mg, solution buvable à 20mg/ml

2) Les indications

Tableau 10 : Indications des antiépileptiques de 2^{ème} génération

AE	Indications
Vigabatrin	Seul ou en association dans les épilepsies partielles résistantes (avec ou sans généralisation) quand échec des autres associations <i>Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)</i>
Felbamate	En complément du traitement du syndrome de Lennox-Gastaut quand échec des autres associations
Gabapentine	Seul (chez adulte et enfant > 12 ans) ou en association (chez adulte et enfant > 6 ans) dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) <i>Traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte (neuropathie diabétique, névralgie post-zostérienne)</i>
Lamotrigine	<u>Adultes et enfant > 13 ans</u> : seul ou en association dans les épilepsies partielles et généralisées (incluant les crises tonico-cloniques) et dans le syndrome de Lennox-Gastaut <u>De 2 à 12 ans</u> : en association dans les épilepsies partielles et généralisées (incluant les crises tonico-cloniques et celles associées au syndrome de Lennox-Gastaut). En monothérapie dans les absences typiques. <i>Prévention des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires de type I</i>
Tiagabine	<u>Chez l'adulte et enfant > 12 ans</u> : en association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) quand échec des autres associations
Topiramate	<u>Adultes et enfant > 6 ans</u> : seul dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) et dans les crises tonico-cloniques généralisées <u>Adulte et enfant > 2 ans</u> : en association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation), dans les crises tonico-cloniques généralisées, et le syndrome de Lennox-Gastaut <i>Traitement prophylactique de la migraine</i>
Oxcarbazépine	<u>Adulte en enfant > 6 ans</u> : seul ou en association dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation
Lévétiracétam	<u>Adulte et enfant > 16 ans nouvellement diagnostiqués</u> : seul dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) En association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) à partir de 1 mois, dans les crises myocloniques à partir de 12 ans, et dans les épilepsies généralisées tonico-cloniques à partir de 12 ans
Prégabaline	En association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) chez l'adulte <i>Traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte</i> <i>Traitement du trouble anxieux généralisé chez l'adulte</i>

3) Les posologies

Tableau 11 : Posologies de certains antiépileptiques de 2^{ème} génération

AE	Posologie enfant	Posologie adulte	Remarques
Vigabatrin	<p><u>De 10 à 15kg</u> : 0.5 à 1g/j</p> <p><u>De 15 à 30kg</u> : 1 à 1.5g/j</p> <p><u>De 30 à 50kg</u> : 1.5 à 3g/j</p> <p><u>> 50kg</u> : 2 à 3g/j</p> <p>Débuter à 50mg/kg/j puis augmenter chaque semaine</p>	<p>Entre 2 et 3g/j</p> <p>Max 3g/j</p> <p>Débuter à 1g puis augmenter de 0.5g/semaine</p>	<p>En 1 ou 2 prises avant ou après les repas</p>
Felbamate	<p><u>De 4 à 14 ans</u> :</p> <p>Poso initiale de 7.5 à 15mg/kg/j puis augmenter de 7.5 à 15mg/kg/semaine</p> <p>Max 45mg/kg/j sans dépasser 3600mg/j</p>	<p><u>Adultes et > 14 ans</u> :</p> <p>Poso initiale de 600 à 1200mg puis augmenter de 600 à 1200mg par semaine.</p> <p>Max 3600mg/j</p>	<p>En 2, 3 ou 4 prises</p> <p>Adaptation des doses de carbamazépine, phénytoïne ou acide valproïque si association</p>
Gabapentine	<p><u>> 6 ans</u> :</p> <p>25 à 35mg/kg/j</p> <p>Augmenter tous les 2 ou 3 jours</p>	<p>900 à 3600mg/j max</p> <p>+ 300mg tous les 2 ou 3 jours</p>	<p>En 3 prises/j avec un intervalle maximum de 12h entre chaque prise</p>
Tiagabine		<p>30 à 50mg/j</p> <p>Débuter à 5 à 10mg/j puis augmenter de 5 à 10mg/j</p>	<p>Dose d'entretien en 2 ou 3 prises pendant un repas</p>
Oxcarbazépine	<p><u>> 6 ans</u> : 30mg/kg/j</p> <p>Max 46mg/kg/j</p> <p>+ 10mg/kg/semaine</p>	<p>600 à 2400mg/j</p> <p>+ 600mg/semaine</p>	<p>En 2 prises</p>
Lévétiracétam	<p><u>< 6kg</u> :</p> <p>Dose initiale 14mg/kg/j</p> <p>Dose max 42mg/kg/j</p> <p><u>De 6 à 50kg</u> :</p> <p>Dose initiale 20mg/kg</p> <p>Dose max 60mg/kg/j</p> <p>Augmentation toutes les 2 semaines minimum</p>	<p>Max 3000mg/j</p> <p>+ 500mg toutes les 2 semaines (en monothérapie)</p> <p>+ 1000mg toutes les 2 à 4 semaines (en association)</p>	<p>En 2 prises</p>
Prégabaline		<p>150mg à 600mg/j</p> <p>+ 150mg/semaine</p>	<p>En 2 ou 3 prises</p>

Tableau 12: Mise en place du traitement par lamotrigine

Mise en place du traitement par Lamotrigine				
	Semaine 1 et 2	Semaine 3 et 4	Paliers	Posologie habituelle
<u>Chez les adultes et adolescents à partir de 13 ans :</u>				
Monothérapie ou sans association au valproate ou inducteurs	25mg/j (1 prise)	50mg/j (1 prise)	Augmenter de 50 à 100mg toutes les 1 à 2 semaines	100 à 200mg/j (1 ou 2 prises)
Associé au Valproate	12.5mg/j (1 prise de 25mg 1j/2)	25mg/j (1prise)	Augmenter de 25 à 50mg toutes les 1 à 2 semaines	100 à 200mg/j (1 ou 2 prises)
Associé aux inducteurs de glucuronisation	50mg/j (1 prise)	100mg/j (2 prises)	Augmenter de 100mg toutes les 1 à 2 semaines	200 à 400mg/j (2 prises)
<u>Chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans :</u>				
Monothérapie ou sans association au valproate ou inducteurs	0.3mg/kg/j (1 ou 2 prises)	0.6mg/kg/j (1 ou 2 prises)	Augmenter de 0.6mg/kg/j toutes les 1 à 2 semaines	1 à 10mg/kg/j (1 ou 2 prises) Voire jusqu'à 15mg/kg/j dans les absences typiques Max 200mg/j
Associé au Valproate	0.15mg/kg/j (1 prise)	0.3mg/kg/j (1 prise)	Augmenter de 0.3mg/kg/j toutes les 1 à 2 semaines	1 à 5mg/kg/j (1 ou 2 prises) Max 200mg/j
Associé aux inducteurs de glucuronisation	0.6mg/kg/j (2 prises)	1.2mg/kg/j (2 prises)	Augmenter de 1.2mg/kg/j toutes les 1 à 2 semaines	5 à 15mg/kg/j (1 ou 2 prises) Max 200mg/j

Les inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine sont la phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, rifampicine, lopinavir/ritonavir et atazanavir/ritonavir.

Tableau 13 : Mise en place du traitement par topiramate

Mise en place du traitement par Topiramate				
		Dose initiale	Palier	Dose cible
MONOTHERAPIE	<u>Enfants</u> <u>> 6 ans</u>	0.5 à 1mg/kg le soir pendant 1 semaine	Augmenter de 0.5 à 1mg/kg en 2 prises toutes les 1 à 2 semaines	100mg/j
	<u>Adultes</u>	25mg le soir pendant 1 semaine	Augmenter de 25 ou 50mg en 2 prises toutes les 1 ou 2 semaines	100 à 200mg/j en 2 prises Dose max : 500mg/j
ASSOCIATION	<u>Enfants</u> <u>> 2 ans</u>	5 à 9mg/kg/j le soir pendant 1 semaine	Augmenter de 1 à 3mg/kg en 2 prises toutes les 1 ou 2 semaines	30mg/kg/j
	<u>Adultes</u>	25 à 50mg le soir pendant 1 semaine	Augmenter de 25 à 50mg en 2 prises toutes les 1 ou 2 semaines	200 à 400mg/j en 2 prises

Certains antiépileptiques nécessitent une mise en place particulière en fonction du patient : adulte, enfant, poids...et en fonction des médicaments associés.

4) Les mécanismes d'action

Tableau 14 : Mécanismes d'action des antiépileptiques de 2^{ème} génération

Mécanismes AE	Blocage des canaux sodiques voltage- dépendants	Blocage des canaux calciques voltage- dépendants	Potentialisation du GABA	Inhibition du Glutamate
Vigabatrin	0	0	++ Inhibe la GABA transaminase	0
Felbamate	++	+	0	++ Antagoniste des récepteurs NMDA
Gabapentine	0	++	0	0
Lamotrigine	++	+		++
Tiagabine	0	0	++ Inhibe son captage	0
Topiramate	++	+/-	+ Augmente l'activation du récepteur GABA A	0
Oxcarbazépine	++	+/-	0	0
Lévétiracétam	+	++	0	0
Prégabaline	+/-	++	0	0

5) Les principaux effets indésirables

Tableau 15 : Principaux effets indésirables des antiépileptiques de 2^{ème} génération

AE	Principaux effets indésirables
Vigabatrin	Anémie, agitation, agressivité, dépression, réaction paranoïde, somnolence, céphalées, tremblements, anomalies du champs visuel, nausées, douleurs abdominales, paresthésies, troubles de l'élocution, arthralgie, prise de poids, œdème, fatigue...
Felbamate	Perte de poids, anorexie, nausées, diarrhée, dyspepsie, démarche anormale, insomnie, somnolence, vertiges, céphalées, vision anormale, troubles hématologiques et hépatiques très sévères mais rares...
Gabapentine	Infection virale (respiratoire, urinaire...), leucopénie, anorexie, augmentation de l'appétit, agressivité, confusion, dépression, nervosité, anxiété, somnolence, ataxie, tremblement, modification des réflexes, amnésie, diplopie, vertige, HTA, toux, nausées, diarrhée, constipation, flatulences, arthralgie, myalgie, fatigue, fièvre,
Lamotrigine	Agressivité, irritabilité, céphalées, somnolence, tremblement, insomnie, agitation, nausée, diarrhée, sécheresse buccale, éruptions cutanées, arthralgie, fatigue, douleurs...
Tiagabine	Dépression, nervosité, vertiges, tremblement, somnolence, nausées, diarrhée, ecchymoses, fatigue...
Topiramate	Tératogène, anémie, rhinopharyngite, dépression, insomnie, troubles du comportement, somnolence, vertiges, troubles de l'attention et de la mémoire, vision trouble, dyspnée, toux, constipation, diarrhée, alopecie, arthralgie, acidose métabolique...
Oxcarbazépine	Hyponatrémie, agitation, dépression, apathie, somnolence, céphalée, vertiges, ataxie, troubles de l'attention, diplopie, nausées, diarrhée, constipation, éruptions cutanées, fatigue, asthénie...
Lévétiracétam	Rhinopharyngite, leucopénie, anorexie, dépression, anxiété, nervosité, somnolence, céphalée, vertiges, tremblement, toux, dyspepsie, douleur abdominale, asthénie, myalgie...
Prégabaline	Nasopharyngite, augmentation de l'appétit, confusion, euphorie, irritabilité, dépression, somnolence, céphalée, troubles de la mémoire, nystagmus, vision trouble, vertiges, dyspnée, RGO, augmentation des enzymes hépatiques et de la glycémie, crampes musculaires, troubles de l'érection, œdème...

D'après les effets indésirables potentiels, certaines molécules nécessitent une surveillance particulière :

Vigabatrin : surveillance ophtalmologique avant la mise en route du traitement puis tous les 6 mois durant le traitement.

Felbamate : bilan hépatique et NFS avant le début du traitement puis toutes les 2 semaines pendant toute la durée du traitement.

Lamotrigine : surveillance en début de traitement si éruptions cutanées (cas de syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell et de DRESS-syndrom).

Oxcarbazépine : avant la mise en route du traitement, test de dépistage de l'allèle HLA B1502 (d'origine chinoise et thaïlandaise) car risque élevé de réactions cutanées sévères. Surveillance en début de traitement si éruptions cutanées (idem lamotrigine).

6) *Les interactions médicamenteuses*

a. *Les contre-indications*

Tableau 16 : Principales contre-indications des antiépileptiques de 2^{ème} génération

AE	Molécules	Conséquences
Felbamate, Lamotrigine, Tiagabine, Topiramate, Oxcarbazépine	Millepertuis	Baisse des concentrations des antiépileptiques
Oxcarbazépine	Daclatasvir, ombitavir, contraceptifs oraux...	Baisse des concentrations de ces molécules

Plusieurs antiépileptiques présentent aussi des CI avec certaines pathologies :

Felbamate : antécédents de troubles hématologiques (aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, anémie...) ou hépatiques (porphyries...).

Tiagabine : insuffisance hépatique sévère.

Oxcarbazépine : porphyrie hépatique ou cutanée.

b. Les associations déconseillées

Tableau 17 : Principales associations déconseillées des antiépileptiques de 2^{ème} génération

AE	Molécules	Conséquences
Felbamate	Contraceptifs oraux	Baisse des concentrations en contraceptifs
Lamotrigine	Contraceptifs oraux (EE/levonorgestrel) Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone, rifampicine, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir	Baisse des concentrations en lamotrigine Baisse des concentrations en lamotrigine par augmentation de la glucuronisation de la lamotrigine
Topiramate	Contraceptifs oraux	Baisse des concentrations en contraceptifs si topiramate ≥ 200 mg/j

c. Récapitulatifs des interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques

Le tableau ci-dessous permet de montrer les interactions entre les différents antiépileptiques. Ceci est très utile en cas d'association médicamenteuse afin de prévoir les modifications des concentrations plasmatiques des molécules, et donc d'ajuster les posologies.

Tableau 18 : Principales interactions médicamenteuses entre les différents antiépileptiques

AE	CBZ	ETX	PBT	PHT	VPA	FLB	GBP	LTG	LTV	OXC	VGB	TGB	TPM
CBZ		↓	+/-	+/-	↓	↓	NA	↓	NA	↓	→	↓	↓
ETX	→		NA	↑ ?	NA								
PBT	↓	↓		+/-	↓	↓	NA	↓	NA	↓	NA	↓	↓
PHT	↓	↓	↑		↓	↓	NA	↓	NA	↓	NA	↓	↓
VPA	↑	↑	↑	↓		↑	→	↑	NA	↓	→	NA	NA
FLB	↑	↑	↑	↑	↓		NA	NA	NA	→	NA	NA	NA
GBP	→	→	→	→	→	NA		NA	NA	NA	NA	NA	NA
LTG	↑	→	→	→	→	NA	NA		NA	NA	NA	NA	NA
LTV	→	→	→	+/-	→	NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA
OXC	↑	NA	↑	↑	→	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA
VGB	→	→	↓ ?	↓	→	NA	NA	NA	NA	NA		NA	NA
TGB	→	NA		NA									
TPM	→	NA	→	↑	↓	NA							

↑ : augmentation des taux plasmatiques

↓ : diminution des taux plasmatiques

→ : pas de variation des taux plasmatiques

+/- : quelques variations dans les taux plasmatiques

NA : non attendu (non relevé cliniquement, mais non attendu)

CBZ = carbamazépine
VPA = valproate
LTV = lévétiracétam
TPM = topiramate

ETX = ethosuximide
FLB = felbamate
OXC = oxcarbazépine

PBT = phénobarbital
GBP = gabapentine
VGB = vigabatrin

PHT = phénytoïne
LTG = lamotrigine
TGB = tiagabine

7) Conditions particulières de prescription et/ou de délivrance à l'officine

Pour certains médicaments antiépileptiques, la délivrance en officine est soumise à condition : en raison de leur indication précise, de leur mise en place ou surveillance particulière ou encore de leurs effets indésirables.

Vigabatrin SABRIL® : prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie ou neuropsychiatrie.

Felbamate TALOXA® : prescription initiale hospitalière de 6 mois réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie. Renouvellement réservé aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie.

C. Principaux antiépileptiques de nouvelle génération

1) Zonisamide (ZONEGRAN®)

Cet antiépileptique se présente sous forme de gélules dosées à 25mg, 50mg et 100mg.

Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle (avec ou sans généralisation) chez les adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Il peut également être utilisé en association dans les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation) chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans.

Des adaptations posologiques sont nécessaires en cas d'association à des inducteurs du CYP3A4 : carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital.

Tableau 19 : Mise en place du traitement par Zonisamide chez l'adulte en monothérapie et en association

Adultes		Semaines 1+2	Semaines 3+4	Semaines 5+6	Dose d'entretien
MONOTHERAPIE	<u>Epilepsie nouvellement diagnostiquée</u>	100mg/j en 1 prise	200mg/j en 1 prise	300mg/j en 1 prise	300mg/j en 1 prise Max 500mg/j
EN ASSOCIATION		Semaine 1	Semaine 2	Semaines 3 à 5	Dose d'entretien
	<u>Associé aux inducteurs du CYP3A4</u>	50mg/j en 2 prises	100mg/j en 2 prises	Augmentation de 100 mg par semaine	300 à 500mg/j en 1 ou 2 prises
		Semaines 1+2	Semaines 3+4	Semaines 5 à 10	Dose d'entretien
	<u>Patient avec IR ou IH</u>	50mg/j en 2 prises	100mg/j en 2 prises	Augmentation de 100mg toutes les 2 semaines	300 à 500mg/j en 1 ou 2 prises

IR = insuffisance rénale IH = insuffisance hépatique

Tableau 20 : Mise en place du traitement par Zonisamide chez les enfants à partir de 6 ans en association

<u>Enfants > 6 ans</u> <u>en association</u>	Phase de titration		Dose d'entretien	
	Semaine 1	Semaines 2 à 8	De 20 à 55kg	>55kg
Associé aux inducteurs du CYP3A4	1mg/kg/j en 1 prise	Augmentation de 1mg/kg/semaine	6 à 8mg/kg/j en 1 prise	300 à 500mg/j en 1 prise
	Semaines 1+2	Semaines 3 et +	6 à 8 mg/kg/j en 1 prise	300 à 500mg/j en 1 prise
Sans inducteurs	1mg/kg/j en 1 prise	Augmentation de 1mg/kg/2semaines		

Le mécanisme d'action du Zonisamide n'est pas totalement connu, mais il semble bloquer les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, ce qui permet de réduire la propagation des décharges épileptiques. Il aurait également un effet modulateur dans le système inhibiteur en agissant sur le GABA.

Ces principaux effets indésirables sont : les ecchymoses, l'anorexie, l'agitation, la confusion, la dépression, l'ataxie, les vertiges, la somnolence, la diplopie, les douleurs abdominales, la constipation, les diarrhées, les éruption cutanée...

Une surveillance particulière devra être portée sur les éruptions cutanées car il y a un risque de syndrome de Stevens-Johnson. Il faudra bien surveiller les enfants lors de chaleurs excessives, et faire attention à la déshydratation car le Zonisamide diminue la transpiration.

Il est contre-indiqué en association avec le Millepertuis car celui va diminuer sa concentration plasmatique et donc son efficacité. Il est également contre-indiqué chez les personnes ayant une allergie aux sulfamides, du fait de son groupement sulfamide.

2) *Stiripentol (DIACOMIT®)*

Cette molécule est commercialisée sous 2 formes : des gélules dosées à 250mg et 500mg, et des sachets de poudre pour suspension buvable à 250mg et 500mg.

Le stiripentol est indiqué dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet). Il est utilisé toujours en association avec le valproate de sodium et au clobazam.

Tableau 21 : Mise en place du traitement par Stiripentol

Instauration du traitement	Débuter à 20mg/kg/j la 1 ^{ère} semaine puis 30mg/kg/j pendant 1 semaine. Puis les paliers dépendent de l'âge :		
	<u>Enfant < 6 ans</u>	<u>De 6 à 12 ans</u>	<u>> 12 ans</u>
	Augmentation de 20mg/kg/j pendant la 3 ^{ème} semaine	Augmentation de 10mg/kg/j chaque semaine	Augmentation de 5mg/kg/j chaque semaine
Dose recommandée	50mg/kg/j en 2 ou 3 prises au cours d'un repas		

Le Stiripentol agit au niveau du système inhibiteur en augmentant les concentrations du GABA et en inhibant son captage et/ou en inhibant la GABA-transaminase.

Les principaux effets indésirables du Stiripentol sont : la neutropénie, l'augmentation des gammaGT, l'anorexie, la perte de poids, les insomnies, l'irritabilité, la somnolence, l'ataxie, l'hyperkinésie, les allergies cutanées... Compte tenu de ses effets indésirables, la fonction hépatique et la NFS doivent être vérifiées avant la mise en route du traitement, et tous les 6 mois après son instauration.

Il est contre-indiqué avec l'Atorvastatine (TAHOR[®]) et la Simvastatine (ZOCOR[®]) car il va diminuer le métabolisme hépatique de ces anticholestérolémians et majorer leurs effets indésirables (rhabdomyolyse). Il est également contre-indiqué avec les immunosuppresseurs car il va augmenter leurs concentrations sanguines. L'association avec le Pimozide (ORAP[®]) et la Quinidine (QUINIMAX[®]) est contre-indiqué car elle va majorer le risque de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes). Le traitement avec cette molécule sera contre-indiqué si le patient a des antécédents de psychose (épisodes délirants).

Cet antiépileptique nécessite une prescription initiale hospitalière réservée à certains spécialistes : neurologues, pédiatres, centres spécialisés en neurologie ou pédiatrie. Le renouvellement pourra être réalisé par tout médecin.

3) Lacosamide (VIMPAT®)

Cet antiépileptique se présente sous forme de comprimés pelliculés dosés à 50mg, 100mg, 150mg et 200mg, et sous forme de sirop dosé à 10mg/ml. La solution pour perfusion n'est disponible qu'à l'hôpital.

Le Lacosamide est indiqué en monothérapie et en association dans le traitement de crises partielles (avec ou sans généralisation) chez les adultes et les adolescents (16-18 ans).

Tableau 22 : Posologies du Lacosamide

	Dose initiale	Palier	Dose max	Dose de charge
MONOTHERAPIE	100mg/j en 2 prises	Augmentation de 100mg/j en 2 prises chaque semaine	600mg/j en 2 prises	Dose unique à 200mg puis dose d'entretien de 200 mg/j en 2 prises
EN ASSOCIATION	100mg/j en 2 prises	Augmentation de 100mg/j en 2 prises chaque semaine	400mg/j en 2 prises	

Le métabolite actif de cet antiépileptique est un acide aminé fonctionnalisé. Son mécanisme précis reste à découvrir, mais d'après les études, il agirait par inhibition lente sur les canaux sodiques voltages-dépendants, entraînant ainsi une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

Il présente quelques effets indésirables : dépression, insomnie, confusion, agitation, euphorie, idées suicidaires, vertiges, céphalées, troubles cognitifs, diplopie, acouphènes, spasmes musculaires, asthénie, prurit... Les patients avec un bloc auriculaire connu du 2^{ème} ou 3^{ème} degré sont contre-indiqués pour ce traitement.

Le Lacosamide entraîne peu d'interactions médicamenteuses d'après les études, ce qui est un atout en cas d'association dans le traitement des épilepsies.

4) Rufinamide (INOVELON®)

Cette molécule est commercialisée sous 2 formes : une suspension buvable à 40mg/ml et des comprimés pelliculés dosés à 100mg, 200mg et 400mg.

Elle est indiquée en traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus.

Tableau 23 : Posologie du Rufinamide

		Dose initiale	Palier	Dose max
Enfants > 4ans mais < 30kg	<u>Sans</u> <u>Valproate</u>	200mg/j ou 5ml en 2 prises	Augmentation de 200mg/j tous les 2 jours	1000mg/j ou 25ml au cours d'un repas
	<u>Associé au</u> <u>Valproate</u>	200mg/j	Augmentation de 200mg/j tous les 2 jours	600mg/j ou 15ml
Patients > 30kg		400mg/j ou 10ml en 2 prises	Augmentation de 400mg/j tous les 2 jours	<u>De 30kg à 50kg</u> : 1800mg/j ou 45ml <u>De 50kg à 70kg</u> : 2400mg/j ou 60ml <u>> 70kg</u> : 3200mg/j ou 80ml

Les principaux effets indésirables de cette molécule sont : pneumonie, grippe, rhinite, anorexie, anxiété, insomnie, somnolence, vertiges, céphalées, diplopie, nystagmus, épitaxies, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, acné, oligoménorrhée, fatigue...

Le Rufinamide va moduler l'activité des canaux sodiques en prolongeant leur état inactif, ce qui stabilisera la membrane neuronale.

Sa métabolisation n'est pas réalisée par les cytochromes P450 et il ne les inhibe pas non plus. Il y aura peu d'interactions médicamenteuses avec ce traitement. On note juste une précaution d'emploi avec les contraceptifs oraux (risque de légère diminution de leur effet).

Cependant, la prescription de cette molécule est réservée aux spécialistes en neurologie et en pédiatrie.

5) *Eslicarbazépine (ZEBINIX®)*

La seule forme d'eslicarbazépine commercialisée est sous forme de comprimés dosés à 800mg.

Elle est indiquée en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle (avec ou sans généralisation) chez les adultes récemment diagnostiqués. Elle peut être aussi utilisée en association pour ce type d'épilepsie chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans.

Tableau 24 : Posologie de l'eslicarbazépine

	Dose initiale	Palier	Dose usuelle
<u>Adultes</u>	400mg/j en 1 prise	Augmentation de 400mg/j après 1 ou 2 semaines	1200mg/j en 1 prise 1600mg/j possible
<u>Enfants > 6ans</u>	10mg/kg/j en 1 prise	Augmentation de 10mg/kg/j toute les semaines ou 2 semaines	30mg/kg/j Max 1200mg/j

Le mécanisme d'action de cette molécule reste inconnu, mais les études in vitro montrent qu'elle stabilise l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, empêchant les décharges neuronales répétées.

Les principaux effets indésirables de cet antiépileptique sont : hyponatrémie, anorexie, insomnie, apathie, dépression, vertiges, somnolence, céphalées, hypertension, nausées, vomissements, rash, myalgie, fatigue, diplopie...

Certaines populations (chinoise, thaïlandaise et japonaise) sont associées à un risque majoré d'apparition des réactions cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'épidermolyse nécrosante suraiguë ou encore le DRESS-syndrom. Ceci est dû à la présence d'allèles HLA particulières chez ces populations, comme nous l'avons vu précédemment pour la Carbamazépine.

Les associations avec les contraceptifs oraux sont déconseillées du fait de l'action d'inducteur enzymatique du ZEBINIX®.

Le ZEBINIX® est contre-indiqué chez les patients présentant un bloc atrioventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré, ou une insuffisance rénale sévère.

6) Pérampanel (FYCOMPA®)

La gamme du pérampanel comprend 6 dosages de comprimés pelliculés : 2mg, 4mg, 6mg, 8mg, 10mg et 12mg.

Il est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles (avec ou sans généralisation) chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. Il peut être également utilisé en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans atteints d'épilepsies généralisées idiopathiques.

Tableau 25 : posologies du Pérampanel

	Dose initiale	Palier	Dose usuelle
Crises partielles	2mg/j	Augmentation de 2mg/j toutes les 1 ou 2 semaines	4 à 8mg/j Max 12mg/j
			En 1 prise au coucher
Crises généralisées	2mg/j	Augmentation de 2mg/j toutes les 1 ou 2 semaines	8 à 12mg/j

Le pérampanel est le seul représentant de la classe des antagonistes sélectifs non compétitifs des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA. Ceci permet d'inhiber la transmission synaptique excitatrice dans le cerveau.

Les principaux effets indésirables de ce traitement sont : perte ou augmentation de l'appétit, agressivité, colère, anxiété, vertiges, somnolence, ataxie, diplopie, nausées, dorsalgies, fatigue, trouble de la marche...

Il est contre-indiqué avec le millepertuis comme de nombreux antiépileptiques vus précédemment. Son association est déconseillée avec la contraception progestative et le Cyprotérone (ANDROCUR®) s'il est pris à des doses $\geq 12\text{mg/j}$, car il y a un risque de diminution de leur efficacité.

D. Médicaments adjuvants utilisés dans les épilepsies

Les traitements antiépileptiques « purs » peuvent nécessiter un coup de pouce lors des périodes d'instauration de nouveaux traitements ou d'instabilité passagère (stress, changement de rythme de vie, problème de sommeil...). Trois molécules font partie des benzodiazépines avec une composante anticonvulsivante.

1) *Diazépam (VALIUM®)*

Dans le cas de l'épilepsie, la forme utilisée est la forme injectable en intrarectale. Elle est utilisée en traitement d'urgence des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant.

Le VALIUM® injectable se présente sous forme d'ampoule de 2ml dosée à 10mg. La posologie est de 0.5mg/kg sans dépasser 10mg. Il faut prélever la quantité voulue à l'aide d'une seringue et l'injecter dans le rectum grâce à une canule placée dessus.

2) *Clobazam (URBANYL®)*

Cette benzodiazépine est indiquée en association d'un traitement antiépileptique dans les épilepsies généralisées et partielles chez les adultes et les enfants. Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 10mg et 20mg.

Le dose moyenne chez l'adulte est de 0.5mg/kg/jour, et de 0.3 à 1mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans. L'état du patient devra être réévalué au cours des 4 premières semaines de traitement, puis régulièrement pour décider de la nécessité de poursuivre le traitement.

3) *Clonazépam (RIVOTRIL®)*

Le Clonazépam est utilisé en monothérapie temporaire ou en association à un autre traitement antiépileptique dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles. Les comprimés quadriséables à 2mg sont utilisés pour les adultes et les enfants, la forme buvable à 2.5mg/ml est plutôt réservée aux enfants de moins de 6 ans.

La posologie est généralement de 0.05 à 0.1mg/kg/jour en traitement d'entretien.

Le RIVOTRIL® nécessite une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie, son renouvellement pourra être fait par tout prescripteur (mais limité à 12 semaines). Il appartient à la classe des « assimilés stupéfiants » à cause de son usage

détourné (coloration en bleue de la solution buvable pour la rendre visible) : la prescription se fait en toute lettre sur une ordonnance sécurisée. Le médicament sera enregistré à l'ordonnancier et la copie de l'ordonnance devra être conservée 3 ans. Le pharmacien devra transcrire sur l'ordonnance le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution, le timbre de l'officine et la quantité délivrée en unités de prise (délivrance de 28 jours de traitement maximum).

E. Mise en place d'un traitement antiépileptique

Le choix de l'antiépileptique sera essentiellement guidé par le syndrome épileptique, si celui-ci ne peut être déterminé, par le type de crise principal. Ce choix devra tenir compte des comorbidités, du sexe, de l'âge, du mode de vie et des préférences du patient.

1) Pour l'épilepsie partielle

La carbamazépine (TEGRETOL®), la lamotrigine (LAMICTAL®), le lévétiracétam (KEPPRA®) et l'oxcarbazépine (TRILEPTAL®) sont recommandés en 1^{ère} intention pour les épilepsies partielles ou sans généralisation secondaire. D'autres molécules ont obtenu l'AMM dans cette indication mais sont considérées comme moins efficaces et ou moins bien tolérées : zonisamide (ZONEGRAN®), gabapentine (NEURONTIN®) ...

2) Pour l'épilepsie généralisée

La lamotrigine (LAMICTAL®) et le valproate de sodium (DEPAKINE®) sont recommandés en 1^{ère} intention. Chez la femme en âge de procréer la lamotrigine (LAMICTAL®) est à privilégier.

3) La monothérapie

Elle est la règle en 1^{ère} intention. Il faut débiter par des doses faibles et les augmenter progressivement par paliers de 7 à 15 jours jusqu'à la dose minimale efficace la mieux tolérée (cf posologies des antiépileptiques). La monothérapie permet un contrôle des crises dans 70 à 80% des cas. Si les crises persistent malgré une augmentation des doses jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient, le neurologue peut changer de molécule. Il instaure une substitution progressive vers l'autre molécule pour éviter le phénomène de sevrage.

4) La bithérapie

L'association de 2 molécules antiépileptiques peut être envisagée si le patient ne répond pas à au moins 2 monothérapies aux doses maximales tolérées avec une bonne observance. Comme nous avons vu précédemment les différentes interactions entre les antiépileptiques, le choix des

molécules et leur instauration progressive sont importants pour minimiser les effets indésirables et donc maximiser l'observance du patient.

Voici quelques exemples de bithérapie :

- Valproate de sodium (DEPAKINE®) et lamotrigine (LAMICTAL®) : dans les épilepsies généralisées, surtout en cas de retard mental associé.
- Topiramate (EPITOMAX®), lévétiracétam (KEPPRA®), tiagabine (GABITRIL®), vigabatrine (SABRIL®), zonisamide (ZONEGRAN®), prégabaline (LYRICA®), lacosamide (VIMPAT®) et eslicarbazépine (ZEBINIX®) peuvent être associés aux molécules de 1^{ère} intention des épilepsies partielles.
- Pérampanel (FYCOMPA®) peut être associé en 2^{ème} intention, après l'échec ou l'intolérance des autres associations.
- Topiramate (EPITOMAX®) et le lévétiracétam (KEPPRA®) sont également efficaces dans les syndromes généralisés.
- Le rufinamide (INOVELON®) n'est indiqué en association que dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Le recours à la trithérapie est très rare car l'addition des effets indésirables serait trop importante, ainsi que les interactions médicamenteuses. Si le patient n'est toujours pas stabilisé après plusieurs bithérapies, on parle alors de pharmacorésistance. D'autres associations pourront être mises en place ou le recours à la chirurgie pourra être envisagé. Nous traiterons de ces sujets dans les chapitres suivants.

Exemple de la stratégie thérapeutique d'un patient épileptique (figure 20) :

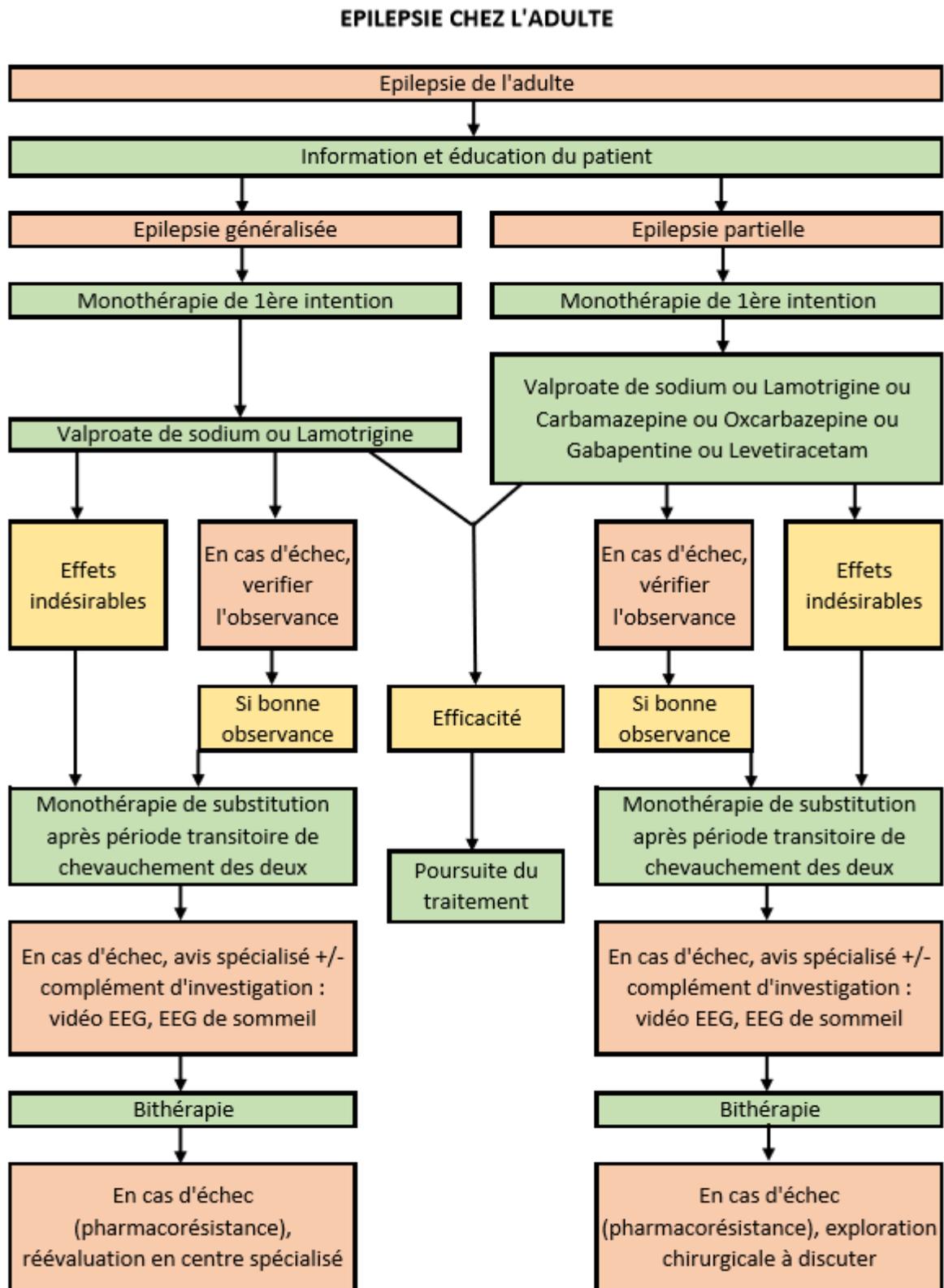


Figure 20 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de l'épilepsie de l'adulte. Disponible sur <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1679>

F. Suivi biologique d'un traitement antiépileptique

Le dosage de la molécule n'est pas fait systématiquement à l'introduction et pendant le traitement. On recommande de le réaliser en cas de :

- recherche d'une prise irrégulière ou d'une absence de prise du traitement
- suspicion de toxicité liée à un surdosage médicamenteux
- dans certaines conditions particulières : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, grossesse, survenue d'un état de mal, etc.
- lors de la gestion d'interactions médicamenteuses
- lors du changement de formulation ou de passage à un générique
- si les crises persistent malgré une posologie correcte
- quand survient un changement inexplicable de réponse thérapeutique

Le dosage s'effectue par une prise de sang le matin à jeun, avant la 1^{ère} prise de médicament.

L'épilepsie peut être qualifiée de « guérie » (de l'anglais « resolved ») dans les 2 cas suivants :

- syndrome épileptique âge-dépendant
- absence de crise depuis au minimum 10 ans, dont au moins 5 ans sans traitement médicamenteux

G. Cas particuliers

1) *Femmes en âge de procréer*

On recommande dès la première consultation :

- d'informer la patiente sur les risques tératogènes, et sur les risques de retard mental et/ou de troubles du développement de certains antiépileptiques
- d'envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles : rapport bénéfice/risque à étudier avec la patiente
- de débiter une supplémentation en acide folique d'au moins 0,4 mg/j (en général 5 mg/j) 2 mois avant la conception, et jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre
- de mettre en place une contraception efficace

Au sujet de la contraception, les antiépileptiques, sauf le valproate de sodium (DEPAKINE®), l'oxcarbazépine (TRILEPTAL®) et l'eslicarbazépine (ZEBINIX®) sont des inducteurs enzymatiques qui vont réduire l'efficacité de la contraception par voie orale. La prise de pilule progestative ou d'implant progestatif seul est donc à proscrire chez les femmes épileptiques. Il faut plutôt s'orienter vers une pilule avec au moins 50µg d'estrogènes, associées à des moyens de contraception mécaniques (préservatifs, spermicides...). L'utilisation d'un dispositif intra-utérin (DIU au cuivre ou avec progestatif) est également une alternative car ils n'interféreront pas avec les antiépileptiques inducteurs.

Pour la contraception d'urgence à base de lévonorgestrel (NORLEVO®) et l'ulipristal (ELLAONE®), leur efficacité sera diminuée par les barbituriques, la primidone (MYSOLINE®), la phénytoïne (DILANTIN®) et la carbamazépine (TEGRETOL®). L'alternative sera la pose d'un DIU au cuivre dans les 5 jours après le rapport à risque.

2) En cas de grossesse

En cas de grossesse, le neurologue devra essayer de maintenir des doses de lamotrigine (LAMICTAL®) en dessous de 300 mg/jour et surveiller régulièrement son dosage sanguin. C'est la molécule qui a le moins de risque pendant la grossesse. Sinon, il faut plutôt privilégier les formes à libération prolongée et essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.

La patiente devra être suivie en gynéco-obstétrical dès le début de sa grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 SA). En effet, le risque de malformations fœtales lors du 1^{er} trimestre est entre 2 et 3 fois plus élevé chez les femmes traitées en monothérapie que dans la population générale. Ce risque passe à 4 à 5 fois plus élevé chez les femmes en polythérapie.

De plus, 5% des femmes peuvent avoir une crise tonico-clonique pendant la phase de travail, donc il faudra mettre en place un accouchement médicalisé.

H. Echec du traitement

Une épilepsie pharmacorésistance est définie par une persistance des crises suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant, suivant depuis au moins 2 ans un traitement antiépileptique correctement prescrit, avec l'utilisation d'au moins 2 molécules majeures seules ou d'au moins une association de 2 molécules antiépileptiques majeures pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité.

Cependant, certains facteurs peuvent entraîner une « pseudo pharmacorésistance » et il convient de les éliminer :

- Diagnostic erroné d'épilepsie : mauvais syndrome, crise psychogène ou cardiaque
- Thérapeutique inappropriée ou insuffisante : mauvais antiépileptique par rapport au syndrome, posologie insuffisante, interactions médicamenteuses, mauvaise observance...
- Pathologies associées ou mauvaise hygiène de vie

Environ 30% des patients présentent une épilepsie pharmacorésistante. Le patient sera alors orienté vers un centre de référence en épileptologie et devra faire un bilan de gravité afin d'évaluer :

- les critères médicaux de sévérité (fréquence des crises, horaire, type et sévérité des crises, association de plusieurs types de crises, nombre et nature des traitements utilisés, présence de crises électriques, état neurologique sous-jacent, présence d'états de mal épileptique, échec précoce des médicaments, importance et localisation de la lésion épileptogène)
- le retentissement socioéconomique (scolarité, emploi, conduite automobile, vie familiale...)
- les retentissements cognitifs et thymiques
- les risques de traumatismes physiques
- le handicap
- l'altération de la qualité de vie

L'orientation thérapeutique sera faite avec l'équipe d'épileptologie, en particulier la possibilité de chirurgie de l'épilepsie, d'une stimulation du nerf vague ou d'autres thérapeutiques.

VI. Les traitements chirurgicaux^{38,40,44}

Le traitement neurochirurgical des épilepsies constitue le seul traitement curatif reconnu. Son objectif est de supprimer les crises par l'exérèse des structures corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques. Cette technique n'est réalisable que pour les patients souffrant d'épilepsie partielle pharmacorésistante, et ne concerne qu'1/3 de ceux-ci. D'autres interventions, dites palliatives, peuvent être alors proposées pour les autres patients non éligibles à la chirurgie curative, ou après échec de celle-ci.

A. Bilan préchirurgical

Le bilan préchirurgical a pour but de localiser avec précision la zone épileptogène et d'évaluer les risques de séquelles neurologiques et cognitives. Il comprend au minimum une télémétrie vidéo-EEG prolongée avec enregistrement des crises, une IRM cérébrale et un bilan neuropsychologique. Ce dernier va permettre de diagnostiquer la présence d'un éventuel déficit neurologique ou cognitif spécifique qui donnera des indications sur la localisation cérébrale du dysfonctionnement. Ce dysfonctionnement peut être lié au foyer épileptogène ou non, et dans ce cas, l'opération pourrait aggraver ce déficit cognitif. Les examens de médecine nucléaire sont également souvent utilisés pour déterminer les foyers avec précision : PET-scan, SPECT. Parfois il faut procéder à l'implantation d'électrodes intracrâniennes (intracérébrales ou sous-durales) pour préciser la localisation du foyer et du cortex à épargner.

Après intégration de tous ces résultats, environ 60% des patients seront éligibles à la chirurgie.

B. Chirurgie curative

La chirurgie curative a pour objectif d'éradiquer la zone épileptogène pour que les crises disparaissent. Ils existent différentes techniques de résection, à savoir :

1) *La cortectomie*

Seules les épilepsies partielles d'origine unifocale peuvent bénéficier de cette procédure. Il s'agit de réséquer une zone très limitée du cerveau où le foyer épileptogène a été identifié. On réalise une lobectomie (lésion sur le lobe temporal, la plus fréquente), ou encore une amygdalo-hippocampectomie (lésion temporale interne). Presque 70% des patients avec une épilepsie

temporale ne présentent plus de crise à la suite de l'opération, contre 40% pour les épilepsies frontales.

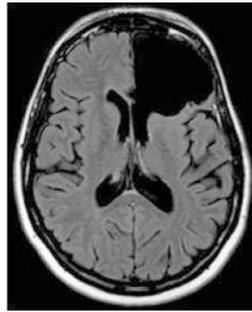


Figure 21 : IRM post-opératoire d'un patient après la résection complète du lobe frontal gauche ⁴¹ Disponible sur http://www.academie-medecine.fr/images/publications/2011/1/2011.1.pdf-45_1.jpg

2) L'hémisphérectomie

Cette technique est indiquée dans les épilepsies secondaires à des pathologies congénitales ou acquises touchant la majeure partie d'un hémisphère cérébral (séquelles ischémiques, malformations...). Il s'agit de retirer totalement l'hémisphère lésé ou de le déconnecter en coupant la substance blanche et ses afférences vers le tronc cérébral (moins de complications). Cette procédure se pratique essentiellement chez l'enfant où l'hémisphère sain peut reprendre une partie des fonctions de l'hémisphère déconnecté. Entre 60 et 80% des patients opérés sont libres de crises.

C. Chirurgie palliative

La chirurgie palliative a pour but de limiter la diffusion des décharges épileptiques en interrompant certaines connexions dans le cerveau, ainsi la fréquence des crises sera diminuée.

1) *La callosotomie*

Cette technique consiste à enlever les 2/3 antérieurs du corps calleux, voire la totalité, afin de bloquer les voies de propagation inter-hémisphères. En effet, le corps calleux permet la diffusion et la synchronisation de l'activité épileptique d'un hémisphère cérébral à un autre. Elle est intéressante pour les épilepsies toniques ou atoniques avec chutes dont la localisation est bifocale. Chez la moitié des patients, on observe une diminution d'au moins 75% de la fréquence des crises.

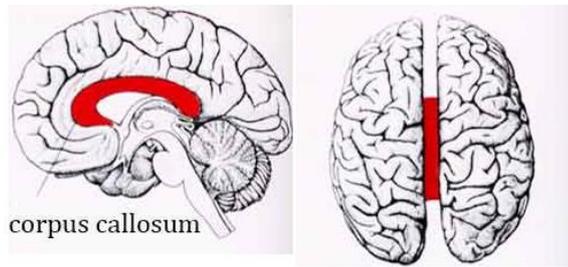


Figure 22 : Représentation du corps calleux dans le cerveau. Disponible sur <https://goo.gl/images/5p8tii>

2) *La trans-section sous-piale*

Cette technique est utilisée pour les cas où le foyer épileptogène n'est pas accessible à une résection chirurgicale car il est situé dans une région hautement fonctionnelle (région motrice ou du langage). Le principe est de réaliser des sections verticales du cortex suffisamment rapprochées les unes des autres pour empêcher la formation d'une décharge critique hypersynchrone, et suffisamment éloignées pour ne pas endommager l'organisation fonctionnelle corticale. Il s'agit de sectionner les fibres courtes cortico-corticales pour interrompre la synchronisation des neurones, tout en respectant la vascularisation.

3) *La stimulation vagale*

La stimulation vagale ou stimulation neuro-vagale (SNV ou VNS pour « vagus nerve stimulation » en anglais) consiste à stimuler électriquement le nerf vague gauche passant dans le cou. Ce nerf est la 10^{ème} paire de nerf crânien et il est impliqué dans l'envoi des informations sensorielles et motrices du corps au cerveau et inversement. Ses fibres pénètrent dans différentes régions dont on sait qu'elles sont liées à la survenue des crises d'épilepsie.

La « VNS Therapy » consiste à implanter un appareil semblable à un pacemaker au niveau de la clavicule qui envoie de légères impulsions électriques au nerf vague gauche grâce à une électrode posée autour du nerf, ce qui permet d'empêcher les irrégularités électriques qui provoquent une crise. Selon les cas, les impulsions électriques sont envoyées environ toutes les 3 à 5 minutes au cerveau, pendant plus ou moins 30 secondes, en cycle continu. L'intensité du courant est déterminée par le neurologue. Le patient possède également un aimant qui va lui permettre d'activer la stimulation du nerf pour prévenir une crise.

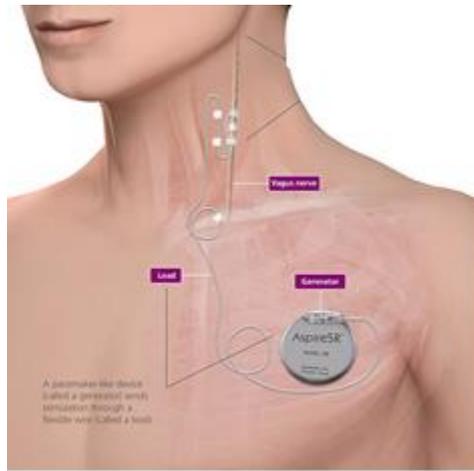


Figure 23 : Représentation du stimulateur vagal⁴⁵ Disponible sur <https://goo.gl/images/xHALxr>

2^{ème} PARTIE :

ETUDE COMPARATIVE

ZEBINIX[®] VERSUS TRILEPTAL[®]/TEGRETOL[®]

I. Objectifs ⁵²

L'eslicarbazépine (Zebinix®) fait partie de la même classe pharmaco-thérapeutique que la carbamazépine (Tegretol®) et l'oxcarbazépine (Trileptal®). La carbamazépine a obtenu son AMM en décembre 1987, l'oxcarbazépine en janvier 2000, et l'eslicarbazépine en avril 2009.

Le but de cette étude est de savoir si l'introduction de l'eslicarbazépine dans la prise en charge thérapeutique des épilepsies partielles apporte un bénéfice réel aux patients :

- Ayant été traités avec la carbamazépine (Tegretol®)
- Ou ayant été traités avec l'oxcarbazépine (Trileptal®)
- Ou ayant pris les 2 médicaments
- Ou n'ayant pris aucun des 2 médicaments

Si certains patients sont non répondeurs au Tegretol® et/ou au Trileptal®, seront-ils également non répondeurs au Zebinix® ? Ou inversement. Le Zebinix® est-il une nouvelle alternative thérapeutique pour ces non répondeurs ?

Voilà les questions auxquelles cette étude devra répondre.

II. Méthodologie

Nous avons recruté les patients rétrospectivement grâce à leurs dossiers informatiques disponibles à l'hôpital Roger Salengro de Lille : historique des prescriptions, retranscription des consultations, copies des lettres envoyées aux médecins généralistes...

Les patients ont été recrutés au cours des 156 consultations au service d'épileptologie en 2014. En suivant des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons pu constituer un échantillon de 81 patients, ce qui représente donc 52% des patients venus en consultation.

Critères d'inclusion :

- Mise en place d'un traitement par Zebinix®
- Epilepsie partielle
- Présence d'au moins un entretien de suivi

Critères d'exclusion :

- Pas de mise en place de traitement par Zebinix®
- Epilepsie autre que partielle

- Pas de suivi après l'instauration du Zebinix®

Grâce aux dossiers informatiques, nous avons pu remplir une fiche standardisée pour chaque patient (Annexe 2). Cette liste a ensuite été compilée dans un tableau Excel afin d'utiliser des outils statistiques :

- Moyenne $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$
- Médiane
- Ecart-type $\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$

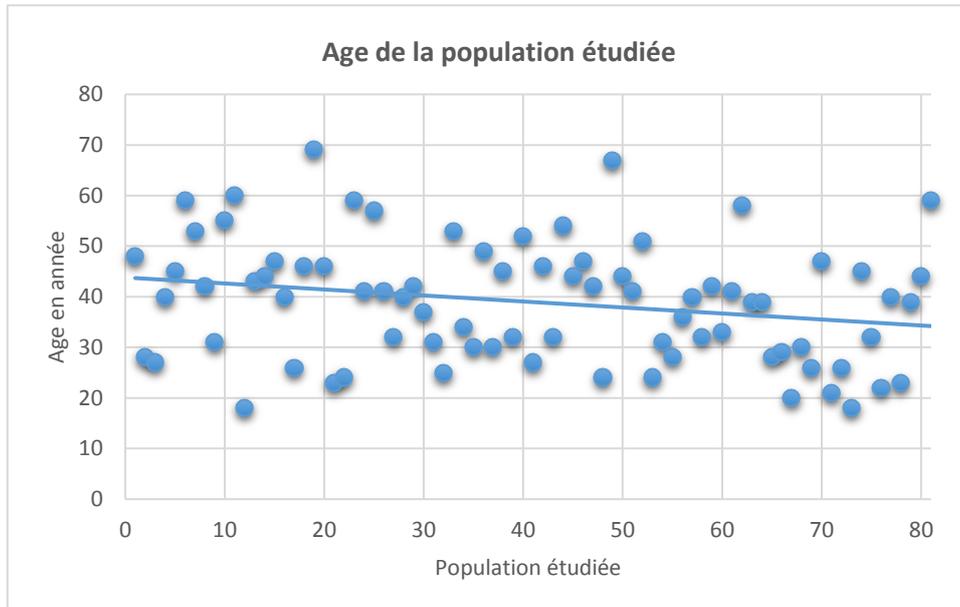
Afin d'analyser les résultats, nous avons constitué 4 groupes dans notre échantillon en fonction des traitements antérieurs au Zebinix® :

- Groupe TEGRETOL : patients n'ayant eu que du Tegretol® (n = 13)
- Groupe TRILEPTAL : patients n'ayant eu que du Trileptal® (n = 32)
- Groupe TT : patients ayant eu du Tegretol® et du Trileptal® (n = 26)
- Groupe ZERO : patients n'ayant jamais eu de Tegretol® ou de Trileptal® (n = 10)

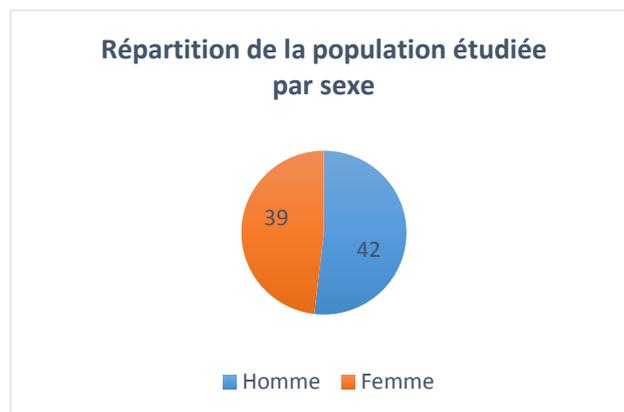
Nous avons tout d'abord analysé les différents traitements antérieurs à la prise de Zebinix® : efficacité du Tegretol® et du Trileptal®, effets indésirables potentiels et les motifs de changements de thérapeutique. Enfin, nous avons analysé aussi les conséquences de ces changements au travers des effets indésirables et de l'efficacité du Zebinix® mis en route.

III. Résultats

Nous avons conduit notre étude sur une population de 81 patients : 39 femmes et 42 hommes avec une moyenne d'âge de 39 ± 12 ans (18 ans - 69 ans) et une médiane à 40 ans (graphique 1 et 2).



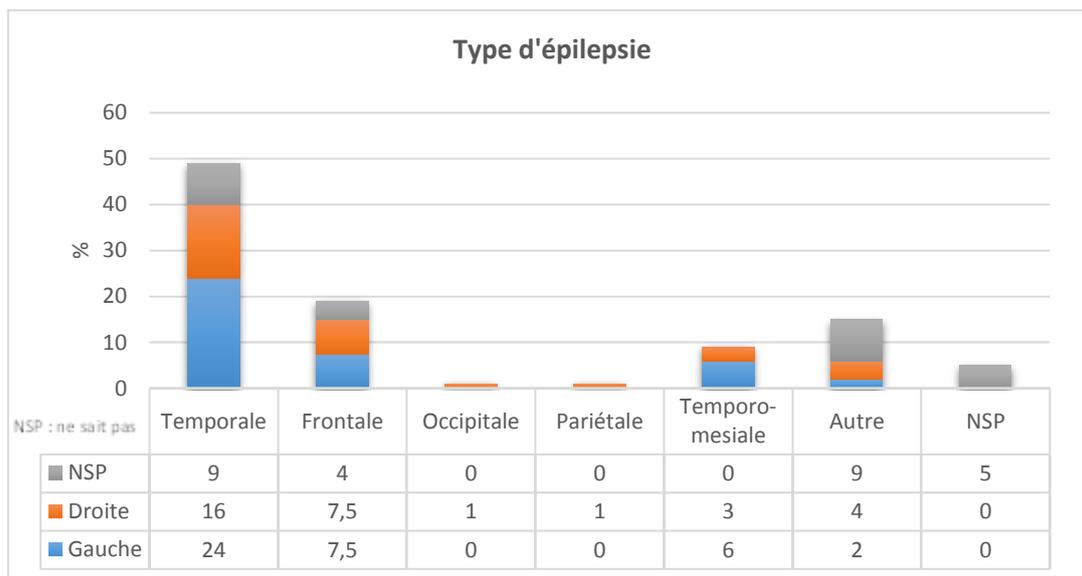
Graphique 1 : Répartition de l'âge de la population étudiée au moment de notre étude (2014)



Graphique 2 : Répartition de la population étudiée par sexe au moment de notre étude (2014)

➔ Les patients de l'étude sont d'âges divers et les deux sexes sont équitablement représentés.

Les patients de notre étude souffraient de différents types d'épilepsie (graphique 3).



Graphique 3 : Répartition du type d'épilepsie dans la population étudiée

➔ Presque la moitié des patients de notre échantillon souffrait d'épilepsie temporale au moment de l'étude.

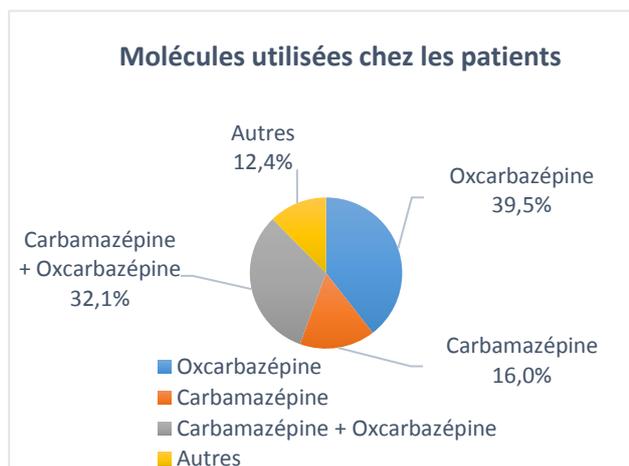
A. Etude des traitements avant l'instauration du Zebinix®

1) *Molécules utilisées chez les patients*

Les principales molécules utilisées chez les patients ont été la carbamazépine (Tegretol®) et l'oxcarbazépine (Trileptal®) (tableau 26 et graphique 4).

Tableau 26 : Répartition des molécules utilisées chez les patients

Molécules utilisées	Population (n=81)
Oxcarbazépine	32 (39.5%)
Carbamazépine	13 (16%)
Carbamazépine + Oxcarbazépine	26 (32.1%)
Autres	10 (12.4%)



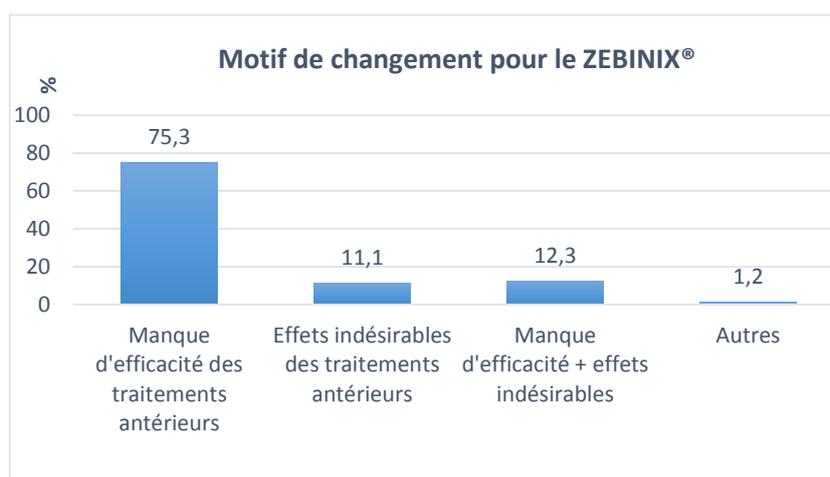
Graphique 4 : Molécules utilisées chez les patients

2) Motifs du changement thérapeutique pour l'eslicarbazépine (Zebinix®)

Le changement de thérapeutique a été motivé par le manque d'efficacité des molécules ou par la présence d'effets indésirables, ou encore des deux combinés (tableau 27 et graphique 5).

Tableau 27 : Répartition des motifs de changement de traitement pour le passage au zebinix®

Motifs de changement thérapeutique	Population (n=81)
Manque d'efficacité des traitements antérieurs (Tegretol®, Trileptal®, autres)	61 (75.3%)
Effets indésirables des traitements antérieurs (Tegretol®, Trileptal®, autres)	9 (11.1%)
Manque d'efficacité + effets indésirables	10 (12.3%)
Autres	1 (1.2%)



Graphique 5 : Répartition des motifs de changement de traitement pour le passage au zebinix®

NB : 1 patient a bénéficié d'un ajout de Zebinix® à son traitement initial (catégorie « autres »).

➔ ¾ des patients (75%) ont changé de traitement à cause du manque d'efficacité des traitements antérieurs.

Les résultats obtenus montrent que 71 patients (87.7%) ont déjà pris du Tegretol® ou du Trileptal® : groupe TEGRETOL (n=13) + groupe TRILEPTAL (n=32) + groupe TT (n=26). Et 10 patients (12.3%) n'ont jamais pris l'un des deux traitements : groupe ZERO (n=10).

Chez ces patients, nous avons étudié rétrospectivement les différents effets indésirables apparus.

a. Les effets indésirables sous Tegretol®

Nous étudions ici les patients qui se sont déjà vu prescrire de la carbamazépine : 13 patients du groupe TEGRETOL et 26 patients du groupe TT, soit une population de 39 personnes.

Tableau 28 : Effets indésirables relevés chez les patients sous tegretol®

El sous TEGRETOL®	Population (n=39)
Oui	15 (38.4%)
Non	12 (30.8%)
NSP	12 (30.8%)

NSP : ne sait pas

➔ Plus d'1/3 des patients (38.4%) ont eu des effets indésirables quand ils étaient sous Tegretol®. Parmi ceux-ci on distingue les troubles visuels, la fatigue, les troubles de la mémoire et les vertiges.

Parmi les 15 patients ayant eu des effets indésirables avec le Tegretol® :

- 10 patients n'ont eu qu'un seul effet indésirable
- 4 patients ont eu 2 effets indésirables
- 1 patient a présenté 4 effets indésirables

b. Les effets indésirables sous Trileptal®

Notre population (n=58) se compose des patients du groupe TRILEPTAL (n=32) et de ceux du groupe TT (n=26).

Tableau 29 : Présence des effets indésirables relevés chez les patients sous trileptal®

El sous TRILEPTAL®	Population (n=58)
Oui	27 (46.6%)
Non	24 (41.4%)
NSP	7 (12%)

NSP : ne sait pas

➔ Presque la moitié des patients sous Trileptal® (46.6%) présentent des effets indésirables, avec un écart plus petit que pour le Tegretol®. Parmi ceux-ci on distingue les troubles visuels, la fatigue, l'hyponatrémie et les vertiges.

Chez les 27 patients ayant eu des effets indésirables sous Trileptal® :

- 17 patients n'ont eu qu'un seul effet indésirable
- 6 patients ont eu 2 effets indésirables
- 4 patients ont présenté 3 effets indésirables

3) Efficacité des traitements antérieurs

Nous avons classé les patients en deux catégories en fonction de l'efficacité des traitements :

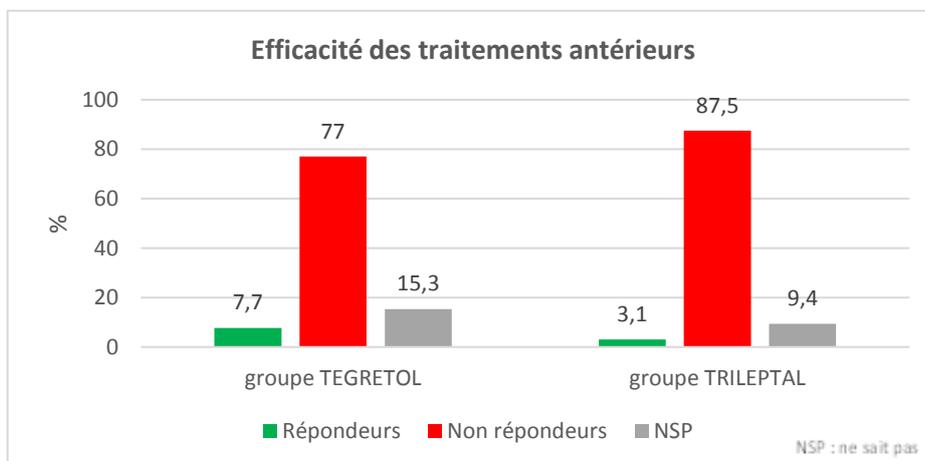
- répondeurs : efficacité bonne avec une diminution d'au moins 50% des crises
- non-répondeurs : efficacité partielle ou nulle

Nous allons d'abord étudier les groupes TEGRETOL et TRILEPTAL, c'est-à-dire les patients qui ont eu soit le Tegretol® ou soit le Trileptal® avant de passer au Zebinix® (Tableau 30 et graphique 6).

Tableau 30 : Etude rétrospective sur l'efficacité des traitements du tegretol® et du trileptal® chez les groupes TEGRETOL et TRILEPTAL

Efficacité	Groupe TEGRETOL (n=13)	Groupe TRILEPTAL (n=32)
Répondeur	1 (7.7%)	1 (3.1%)
Non répondeur	10 (77%)	28 (87.5%)
NSP	2 (15.3%)	3 (9.4%)

NSP : ne sait pas



Graphique 6 : Etude rétrospective sur l'efficacité des traitements du tegretol® et du trileptal® chez les groupes TEGRETOL et TRILEPTAL

➔ Plus de ¾ des patients (≥ 77%) n'étaient pas répondeurs à leur traitement antérieur (Tegretol®, Trileptal® ou autres), ce qui est cohérent pour un changement de

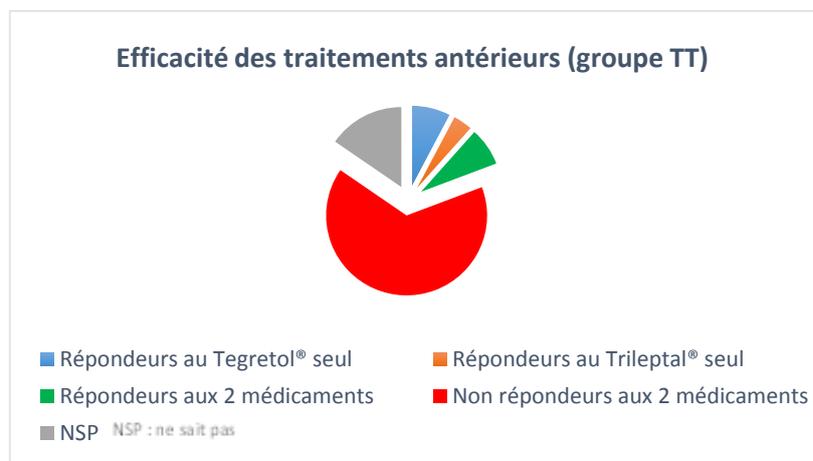
thérapeutique pour le Zebinix®. On peut supposer que les patients répondeurs ont été orientés vers le Zebinix® pour pallier aux effets indésirables de leur traitement.

Nous avons étudié plus en détail le groupe de patients traités par Tegretol® et Trileptal® (Tableau 31 et graphique 7)

Tableau 31 : Etude rétrospective sur l'efficacité des traitements du tegretol® et du trileptal® chez le groupe TT

Effacité	Groupe TT (n=26)
Répondeurs au Tegretol® seul	2 (7.7%)
Répondeurs au Trileptal® seul	1 (3.8%)
Répondeurs aux 2 médicaments	2 (7.7%)
Non répondeurs aux 2 médicaments	17 (65.4%)
NSP	4 (15.4%)

NSP : ne sait pas



Graphique 7 : Etude rétrospective sur l'efficacité des traitements du tegretol® et du trileptal® chez le groupe TT

➔ Pour ce groupe TT, on observe également une grande majorité de non répondeurs (65.4%) comme pour les groupes précédents. Cependant, on voit que l'on peut être répondeur à une molécule mais pas à une autre, même si elles sont de la même famille thérapeutique. En sera-t-il autant pour le Zebinix® ?

B. Etude après l'instauration du Zebinix®

1) *Généralités*

La dose cible moyenne de Zebinix® à l'instauration du traitement est de 1 179 mg par jour \pm 313 mg avec une médiane à 1 200 mg par jour. Nous avons également calculé les doses moyennes de Zebinix® à chaque entretien (*graphiques 8, 9 et 10*).

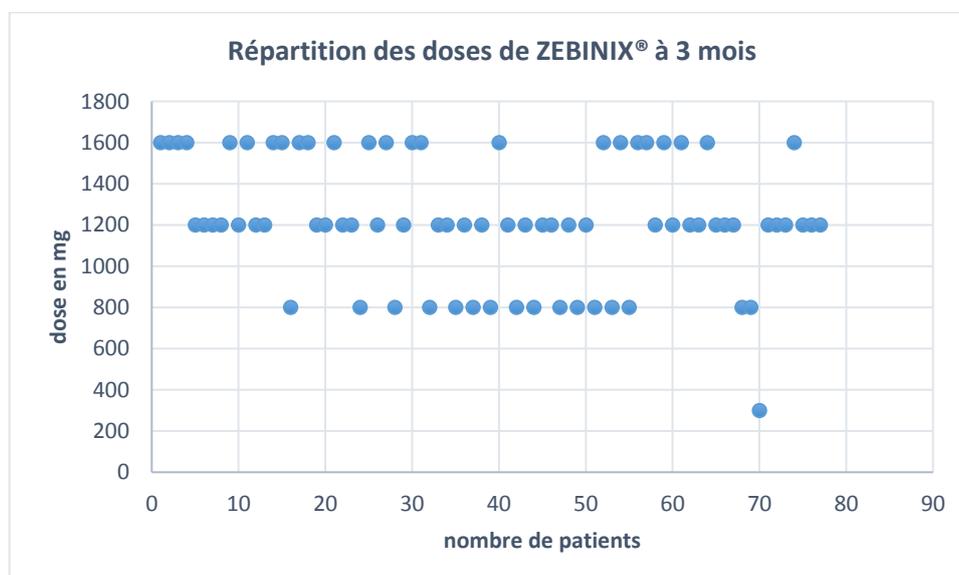
Les tableaux suivants expriment les principaux critères pertinents pour notre étude, c'est à dire la présence d'un entretien de contrôle (à 3 mois, 6 mois puis 1 an), la compliance (l'observance exprimée par les patients), la fréquence des crises et la présence d'effets indésirables. Chaque critère est évalué à 3 mois, 6 mois et 1 an de suivi (*tableaux 32, 33 et 34*).

Nous détaillerons par la suite ces différents critères afin d'évaluer plus précisément l'apport du changement de thérapeutique pour le Zebinix® chez les différents groupes de patients.

a. *Etude générale à 3 mois de suivi*

A 3 mois, la dose moyenne de Zebinix® chez 77 patients* est de 1 230 mg par jour \pm 305 mg avec une médiane à 1 200 mg par jour (*graphique 8*).

*Nous n'avons pu récupérer les données relatives aux doses de Zebinix® que chez 77 patients sur les 81 de notre étude (pour 4 patients les doses de médicament n'ont pas été précisées lors de l'entretien initial pour le passage au Zebinix®)



Graphique 8 : Répartition des doses de zebinix® dans la population étudiée (77 patients) à 3 mois

La dose initiale recommandée de Zebinix® est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines de traitement. En fonction

de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximale de 1 200 mg une fois par jour. La dose moyenne de notre groupe de patient se situe donc à la dose maximale. Dans la pratique, la dose de Zebinix® peut être augmentée à 1 600 mg s'il est utilisé en monothérapie.

- 24 patients (31%) ont reçu 1 600 mg/jour : c'est une dose supérieure à la dose maximale recommandée. Le neurologue s'est permis d'augmenter la dose chez qui la tolérance était acceptable.
 - 36 patients (47%) ont reçu la dose maximale recommandée par le RCP soit 1 200 mg/jour
 - 16 patients (21%) ont reçu 800 mg/jour : c'est à dire la dose d'entretien recommandée.
 - 1 patient (1%) a reçu 300 mg/jour : ici le Zebinix® a remplacé le Trileptal® en association avec l'Urbanyl®. Le patient ayant interrompu son traitement suite aux effets indésirables.
- ➔ Presque la moitié des patients n'a pas pris rendez-vous (39.5%) pour un entretien de contrôle avec leur neurologue après le changement de thérapeutique. Mais chez les patients l'ayant fait (60.5%), tous ont bien pris leur nouveau traitement (*tableau 32*).

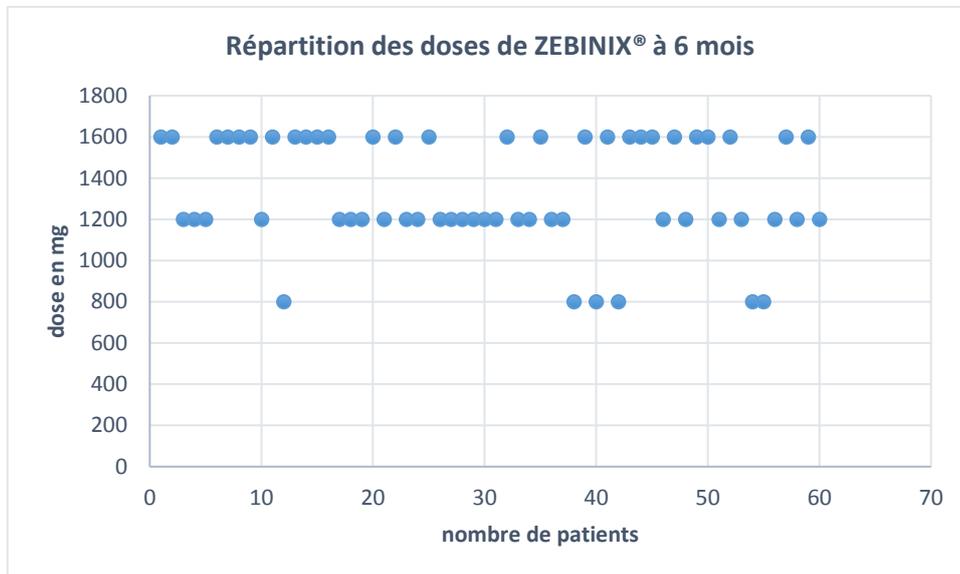
Tableau 32 : Relevé rétrospectif des entretiens à 3 mois de traitement avec le zebinix®

Suivi à 3 mois	Population (n=81)
Oui	49 (60,5%)
Non	32 (39,5%)
	Patients présents à l'entretien (n=49)
Compliance	
Bonne	49 (100%)
Mauvaise	0
Fréquence des crises	
Diminuée	7 (14,3%)
Stable	32 (65,3%)
Augmentée	10 (20,4%)
Effets indésirables	
Oui	13 (26,5%)
Non	36 (73,5%)

b. *Etude générale à 6 mois de suivi*

A 6 mois, la dose moyenne de Zebinix® chez 60 patients* est de 1 340 mg par jour ± 262 mg avec une médiane à 1 200 mg par jour (graphique 9).

*Nous n'avons pu récupérer les données relatives aux doses de Zebinix® que pour 60 patients des 81 patients (12 patients ayant arrêté le traitement et 9 autres patients ayant pris du Zebinix® sans précision de dose dans l'entretien de suivi).



Graphique 9 : Répartition des doses de zebinix® dans la population étudiée (60 patients) à 6 mois

- 27 patients (45%) ont reçu 1 600 mg/jour (7 patients sont passés de 1 200 mg à 1 600 mg par jour)
- 27 patients (45%) ont reçu 1 200 mg/jour (6 patients sont passés de 800 mg à 1 200 mg par jour)
- 6 patients (10%) ont reçu 800 mg/jour (dose inchangée)

La dose moyenne de Zebinix® est passée de 1 230 mg à 1 340 mg par jour à 6 mois de traitement. Cette augmentation est due à un manque d'efficacité du médicament ? Le neurologue a donc ajusté la posologie de la molécule chez les patients dont la tolérance est bonne mais l'efficacité encore discutable.

➔ Le nombre de crises d'épilepsie a diminué à 6 mois (28.3%) par rapport à 3 mois (14.3%) : l'augmentation de la dose de Zebinix® a donc été bénéfique.

→ Il reste 69 patients dans notre étude à 6 mois de traitement car nous avons noté 12 arrêts (dus au manque d'efficacité, à la tolérance ou encore des deux). Pour ce 2^{ème} rendez-vous, 53 patients étaient présents (76.8% contre 60.5% à 3 mois). Un seul patient a admis n'avoir pas suivi régulièrement son traitement : il a d'ailleurs arrêté de lui-même à cause des effets indésirables et de l'augmentation de ses crises (*tableau 33*).

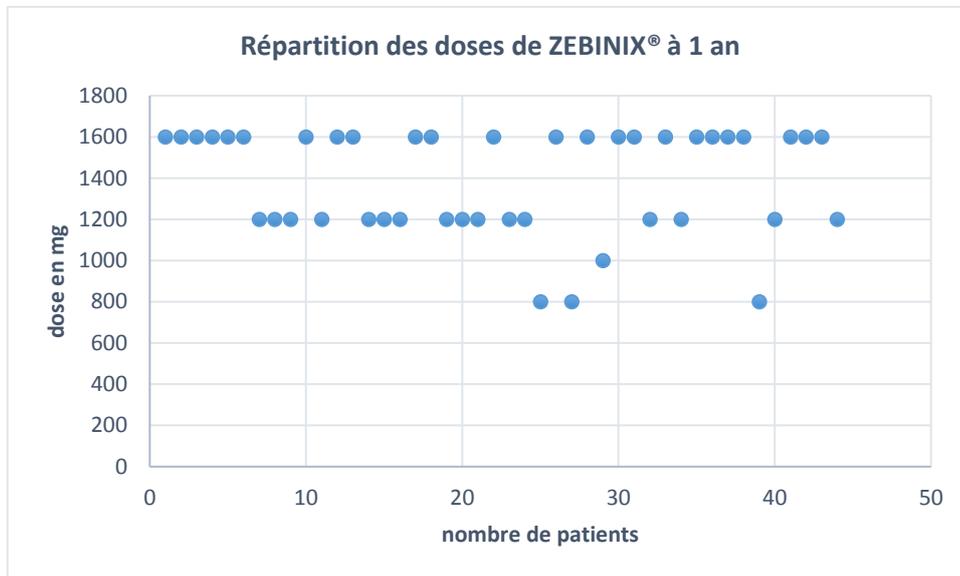
Tableau 33 : Relevé rétrospectif des entretiens à 6 mois de traitement avec le zebinix®

Suivi à 6 mois	Population (n=69)
Oui	53 (76,8%)
Non	16 (23,2%)
	Patients présents à l'entretien (n=53)
Compliance	
Bonne	52 (98,1%)
Mauvaise	1 (1,9%)
Fréquence des crises	
Diminuée	15 (28,3%)
Stable	28 (52,8%)
Augmentée	10 (18,9%)
Effets indésirables	
Oui	9 (17%)
Non	44 (83%)

c. *Etude générale à 1 an de suivi*

Après 1 an de suivi, la dose moyenne de Zebinix® chez 44 patients* est de 1 386 mg par jour \pm 254 mg avec une médiane à 1 600 mg par jour (graphique 10).

*Nous n'avons pu récupérer les données relatives aux doses de Zebinix® que chez 44 patients sur les 81 patients de notre population de départ (12 arrêts après 3 mois de traitement, plus 7 arrêts après 6 mois, plus 18 patients où les doses de médicament n'étaient pas renseignées).



Graphique 10 : Répartition des doses de zebinix® chez la population étudiée (44 patients) à 1 an

- 24 patients (54.5%) ont reçu 1 600 mg/jour (2 patients sont passés de 1 200 mg à 1 600 mg par jour)
- 16 patients (36.4%) ont reçu 1 200 mg/jour (2 patients sont passés de 800 mg à 1 200 mg par jour)
- 1 patient (2.3%) a reçu 1 000 mg/jour (augmentation de 800 mg à 1 000 mg par jour)
- 3 patients (6.8%) ont reçu 800 mg/jour (dose inchangée)

➔ On note une stabilisation des doses de Zebinix® avec ce 3^{ème} entretien : les patients stabilisés continuent avec leur dosage habituel. On remarque que la dose moyenne de Zebinix® est passée à 1 600 mg, ce qui est au-dessus de la dose maximale recommandée.

→ Après 1 an de suivi, il reste 62 patients de notre population de départ : 12 patients ont arrêté le médicament après 3 mois, et 7 patients après 6 mois. Le nombre de patients présents au 3^{ème} entretien de suivi reste stable à 45 patients soit 72.6% (17 patients ne se sont pas présentés à l'entretien). L'observance est à son maximum.

Tableau 34 : Relevé rétrospectif des entretiens à 1 an de traitement avec le zebinix®

Suivi à 1 an	Population (n=62)
Oui	45 (72,6%)
Non	17 (27,4%)
	Patients présents à l'entretien (n=45)
Compliance	
Bonne	45 (100%)
Mauvaise	0
Fréquence des crises	
Diminuée	15 (33,3%)
Stable	21 (46,7%)
Augmentée	9 (20%)
Effets indésirables	
Oui	4 (8,9%)
Non	41 (91,1%)

Pour la suite de notre compte rendu, nous allons approfondir les résultats obtenus concernant les effets indésirables observés avec la mise en place du Zebinix®.

2) Etude des effets indésirables sous traitement par le Zebinix®

Nous avons étudié l'évolution des effets indésirables sous Zebinix® de notre échantillon. Ceci nous permettra d'évaluer la tolérance à cette molécule vis-à-vis des deux autres molécules prises antérieurement.

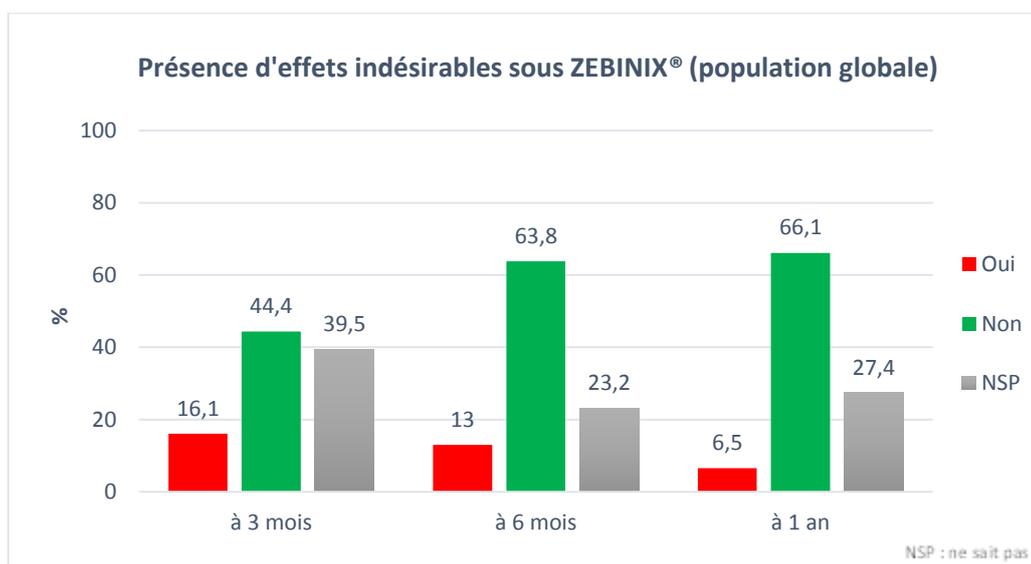
a. Dans la population globale

Dans un premier temps, nous avons étudié la population globale (tableau 35 et graphique 11) pour ensuite approfondir les données en fonction de nos 4 groupes de patients (tableau 36 et graphique 12).

Tableau 35 : Relevé rétrospectif de l'évolution des effets indésirables (EI) sous Zebinix® dans la population globale à 3 mois, 6 mois et 1 an

EI sous ZEBINIX®	Oui	Non	NSP	Dose moyenne
à 3 mois (n=81)	13 (16,1%)	36 (44,4%)	32 (39,5%)	1 230 mg
à 6 mois (n=69)	9 (13%)	44 (63,8%)	16 (23,2%)	1 340 mg
à 1 an (n=62)	4 (6,5%)	41 (66,1%)	17 (27,4%)	1 386 mg

NSP : ne sait pas



Graphique 11 : Etude des effets indésirables du Zebinix® dans la population globale à 3 mois, 6 mois et 1 an

➔ On peut constater une nette diminution des effets indésirables avec le temps (16.1% à 3 mois, 13% à 6 mois puis 6.5% à 1 an). Ceci est une réaction fréquente : le dosage sanguin de la nouvelle molécule se stabilise dans le sang et les effets indésirables diminuent. Le patient peut également « s'habituer » à ces effets, ou encore prendre un traitement pour y remédier.

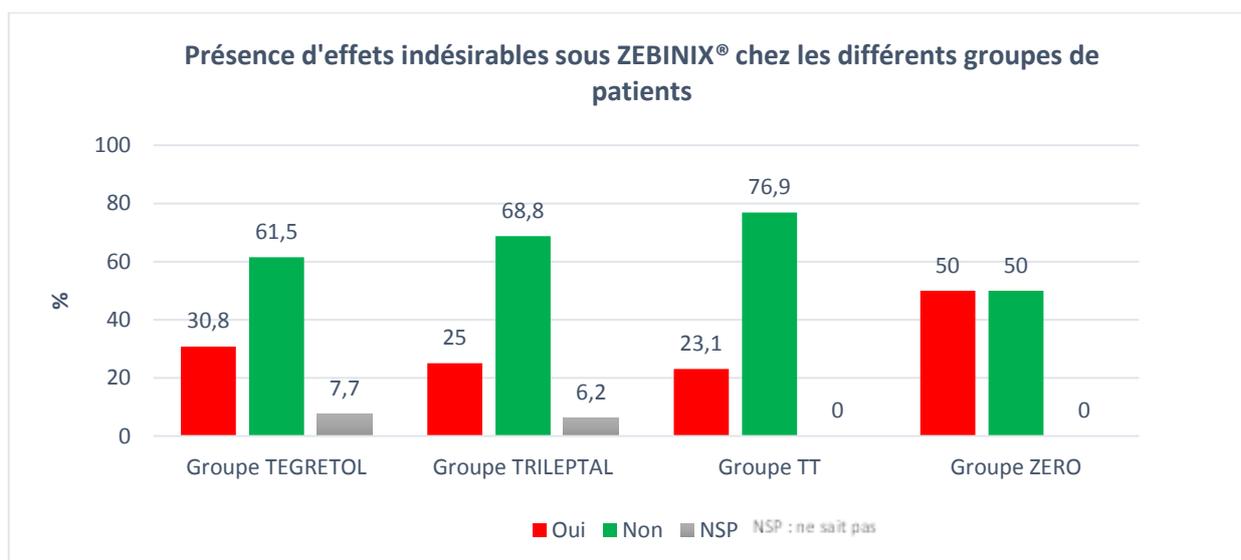
b. Généralités sur les 4 groupes

Pour chaque groupe de patients, nous avons relevé la présence d'effets indésirables survenus pendant toute la durée de l'étude.

Tableau 36 : Relevé des effets indésirables observés sous zebinix® chez les différents groupes de patients tout au long de l'étude

El sous ZEBINIX®	Oui	Non	NSP	Dose moyenne
Groupe TEGRETOL (n=13)	4 (30,8%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)	1 233 mg
Groupe TRILEPTAL (n=32)	8 (25%)	22 (68,8%)	2 (6,2%)	1 393 mg
Groupe TT (n=26)	6 (23,1%)	20 (76,9%)	0 (0%)	1 312 mg
Groupe ZERO (n=10)	5 (50%)	5 (50%)	0 (0%)	1 240 mg

NSP : ne sait pas



Graphique 12 : Relevé des effets indésirables sous zebinix® chez les différents groupes de patients tout au long de l'étude

➔ Les patients ayant déjà eu du Tegretol® et du Trileptal® semblent mieux tolérer le Zebinix® que les autres patients (76.9% de patients sans EI). Par contre, pour le groupe ZERO, la moitié des patients présente des effets indésirables.

Le fait d'avoir déjà pris une ou deux molécules de la même famille, et donc d'avoir « testé » les effets indésirables de cette classe, entraîne-t-il une meilleure tolérance aux molécules voisines ?

c. Comparaison avec les études de la littérature^{47,54}

Les études « pivot » 301 ; 302 et 303 réalisées sur le Zebinix® ont montré que 48.9% des patients traités avec la molécule ont présentés des effets indésirables, contre 26% des patients sous placebo.

Pour les groupes TEGRETOL, TRILEPTAL et TT, le pourcentage d'effets indésirables est inférieur à ceux de l'étude pivot : 30.8%, 25% et 23.1% respectivement. Par contre, pour le groupe ZERO, les effets indésirables sont voisins à ceux de l'étude : 50%.

➔ Les patients ayant déjà reçu du Trileptal® ou les 2 médicaments (Tegretol® et Trileptal®) présentent peu d'effets indésirables au Zebinix®. Ces taux sont d'ailleurs inférieurs à ceux relevés avec le placebo.

L'étude de Gama et al. en 2014 « *Safety profile of eslicarbazepine acetate as add-on therapy in adult with refractory focal-onset seizures : from clinical studies to 6 years of post-marketing experience* » est arrivé à la même conclusion que les études pivot précédentes (figure 24).

Summary of treatment-emergent adverse events (TEAEs) in the pooled population of phase III studies with eslicarbazepine acetate (ESL) adjunctive treatment of partial-onset seizures in adults

Type of TEAE, n (%)	Placebo n = 513	ESL 400 mg n = 196	ESL 800 mg n = 500	ESL 1200 mg n = 490
All TEAEs	269 (52.4)	125 (63.8)	335 (67.0)	358 (73.1)
ADRs ^a	149 (29.0)	87 (44.4)	252 (50.4)	296 (60.4)
Serious TEAEs	11 (2.1)	9 (4.6)	24 (4.8)	12 (2.4)
TEAEs leading to discontinuation	32 (6.2)	17 (8.7)	61 (12.2)	109 (22.2)

ADRs adverse drug reactions, TEAEs treatment-emergent adverse events

^a TEAEs assessed as at least possibly related by the investigator

Figure 24 : Résumé des effets indésirables liés au traitement dans la population des études de phase III avec le traitement par eslicarbazepine dans les crises partielles de l'adulte (Gama et al. 2014).

Ces résultats sont comparables avec ceux d'une autre étude de Gil-Nagel et al. de 2009 « *Efficacy and safety of 800 and 1 200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures* » (figure 25).

Summary of treatment-emergent adverse events (safety population)			
Traitement-emergent adverse events	Placebo (N=87)	ESL 800 mg (N=85)	ESL 1200 mg (N=80)
Incidence n (%) of subjects			
Any TEAE	34 (39,1)	45 (52,9)	49 (61,3)
Dizziness	9 (10,3)	16 (18,8)	24 (30,3)
Somnolence	8 (9,2)	11 (12,9)	11 (13,8)
Headache	10 (11,5)	5 (5,9)	8 (10,0)
Nausea	1 (1,1)	5 (5,9)	8 (10,0)
Vomiting	3 (3,4)	4 (4,7)	6 (7,5)
Coordination abnormal	1 (1,1)	2 (2,4)	4 (5,0)
Convulsion	4 (4,5)	1 (1,2)	0 (0,0)
Diarrhea	0	3 (3,5)	2 (2,5)
Diplopia	1 (1,1)	1 (1,2)	3 (3,8)
Vertigo	0	2 (2,4)	3 (3,8)

Figure 25 : Résumé des effets indésirables dans l'étude de Gil-Nagel et al. (2009)

➔ A la dose de 1 200 mg par jour de Zebinix®, le pourcentage d'effets indésirables des 4 groupes étudiés sont inférieurs à ceux de ces études.

3) Etude de l'évolution des effets indésirables du Zebinix®

Afin d'approfondir l'étude des effets indésirables de notre molécule sur 1 an, nous avons étudié pour chaque patient le nombre d'effets indésirables observés au fil de l'étude. Cependant, cette évolution n'est représentative que pour les patients ayant fait les 3 entretiens de suivi. Donc, nos données ne représentent qu'un petit pourcentage de la population globale. Ceci nous permet juste de voir une tendance que nous interpréterons ensuite avec l'aide d'études « pivot ».

L'annexe 6 présente l'évolution des effets indésirables sur la population globale regroupée en 4 groupes (TEGRETOL, TRILEPTAL, TT et ZERO). Nous avons pris comme point de départ « 1 » qui est l'état de base de nos patients. Ensuite, en fonction des données recueillies, nous avons attribué « +1 » pour chaque effet indésirable apparu, « -1 » pour chaque disparition d'effet indésirable, et « 0 » s'il n'y avait pas de changement.

Nous allons présenter ici les résultats obtenus chez les patients pour chaque groupe étudié.

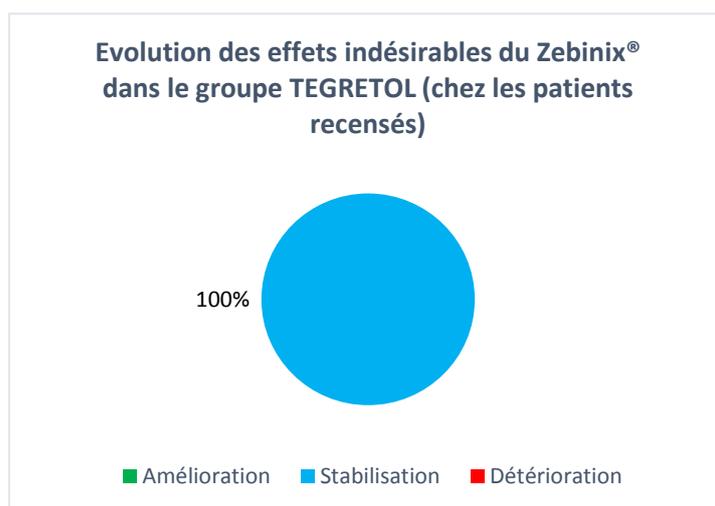
a. *Evolution des effets indésirables du Zebinix® dans le groupe TEGRETOL*

Nous n'avons pu suivre que 2 patients sur les 13 patients que compte le groupe TEGRETOL. Les données des entretiens ne permettant pas d'estimer l'évolution des effets indésirables tout au long de l'étude chez les 11 autres patients.

Tableau 37 : Evolution des effets indésirables du Zebinix® sur 1 an chez les patients du groupe TEGRETOL

Groupe TEGRETOL (n=13)	% d'effets indésirables	
	Patients recensés (n=2)	NSP (n=11)
Amélioration	0 (0%)	11
Stabilisation	2 (100%)	
Détérioration	0 (0%)	

NSP : ne sait pas



Graphique 13 : Evolution des effets indésirables du Zebinix® sur 1 an chez les patients recensés du groupe TEGRETOL

➔ Chez nos 2 patients recensés (soit 15.4% de la population étudiée), les effets indésirables sont restés stables tout au long de l'étude. Donc le Zebinix® n'a pas amélioré ou détérioré la qualité de vie de ces patients au niveau des effets indésirables.

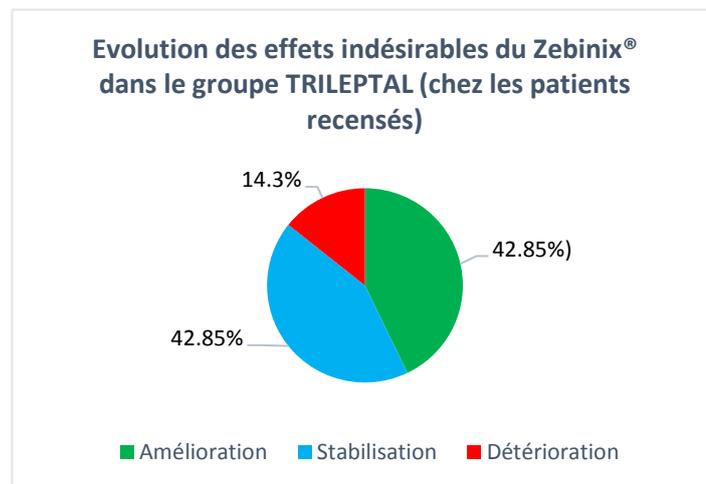
b. *Evolution des effets indésirables du Zebinix® dans le groupe TRILEPTAL*

Sur les 32 patients du groupe TRILEPTAL, nous n'avons pu estimer l'évolution des effets indésirables du Zebinix® que sur 7 patients. Les données des 3 entretiens n'étaient pas suffisantes pour valider une augmentation, une stabilisation, ou une détérioration de ces effets indésirables.

Tableau 38 : Evolution des effets indésirables du Zebinix® sur 1 an chez les patients du groupe TRILEPTAL

Groupe TRILEPTAL (n=32)	% d'effets indésirables	
	Patients recensés (n=7)	NSP (n=25)
Amélioration	3 (42.85%)	25
Stabilisation	3 (42.85%)	
Détérioration	1 (14.3%)	

NSP : ne sait pas



Graphique 14 : Evolution des effets indésirables du Zebinix® sur 1 an chez les patients recensés du groupe TRILEPTAL

➔ Les 7 patients recensés représentent 21% du groupe TRILEPTAL. Nous notons pour ce groupe autant de stabilisation que d'amélioration concernant les effets indésirables : le changement de thérapeutique par le Zebinix® semble avoir des effets positifs chez ces patients par rapport au Trileptal®.

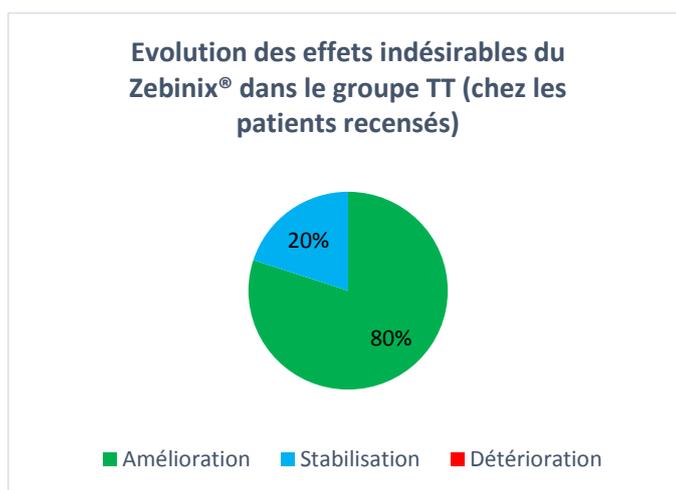
c. Evolution des effets indésirables du Zebinix® dans le groupe TT

Nous n'avons pu évaluer l'évolution des effets indésirables que chez 5 patients que compte le groupe TT. Les données des entretiens des 21 autres patients n'étaient pas assez complètes pour permettre une interprétation.

Tableau 39 : Evolution des effets indésirables du zebinix® sur 1 an chez les patients du groupe TT

Groupe TT (n=26)	% d'effets indésirables	
	Patients recensés (n=5)	NSP (n=21)
Amélioration	4 (80%)	21
Stabilisation	1 (20%)	
Détérioration	0 (0%)	

NSP : ne sait pas



Graphique 15 : Evolution des effets indésirables du zebinix® sur 1 an chez les patients recensés du groupe TT

➔ Chez les patients ayant eu auparavant du Tegretol® et du Trileptal® (soit ici 19% du groupe TT), l'amélioration des effets indésirables est très nette : 80% d'amélioration et pas d'apparition d'autres effets indésirables. Le Zebinix® semble mieux toléré chez ces patients ayant eu les 2 médicaments antérieurement.

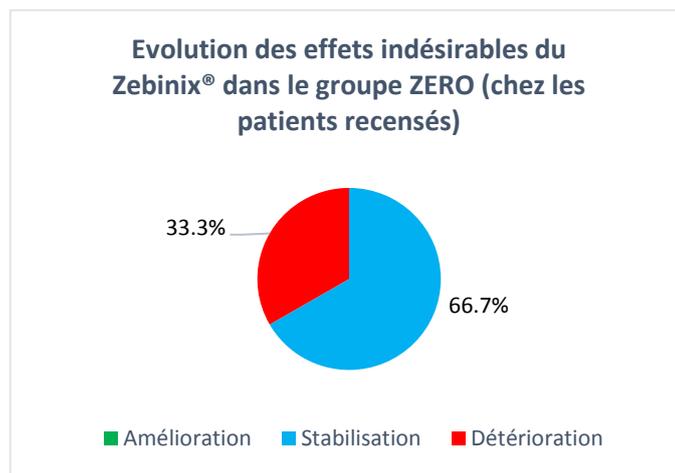
d. Evolution des effets indésirables du Zebinix® dans le groupe ZERO

Parmi les 10 patients du groupe ZERO, nous n'avons pu récupérer des données suffisantes que pour 3 patients (soit 30% du groupe).

Tableau 40 : Evolution des effets indésirables du zebinix® sur 1 an chez les patients du groupe ZERO

Groupe ZERO (n=10)	% d'effets indésirables	
	Patients recensés (n=3)	NSP (n=7)
Amélioration	0 (0%)	7
Stabilisation	2 (66.7%)	
Détérioration	1 (33.3%)	

NSP : ne sait pas



Graphique 16 : Evolution des effets indésirables du zebinix® sur 1 an chez les patients recensés du groupe ZERO

➔ Dans le groupe ZERO, on ne remarque pas de diminution des effets indésirables après l'instauration du traitement par le Zebinix®. 1/3 des patients voit une augmentation de leurs effets indésirables, contre 2/3 qui restent stables.

Après cette étude des effets indésirables, nous pouvons confirmer que les molécules d'une même classe thérapeutique présentent les mêmes principaux effets indésirables. Ici, une exposition préalable se traduit par une meilleure tolérance au Zebinix® chez les patients ayant pris avant du Tegretol® ou du Trileptal®. En effet, les patients du groupe ZERO qui sont « naïfs » de cette classe thérapeutique présentent plus d'effets indésirables que les autres groupes.

4) Etude de la fréquence des crises d'épilepsie sous Zebinix®

Nous avons quantifié la fréquence des crises chez les 4 groupes de patients à 3 mois, 6 mois et 1 an.

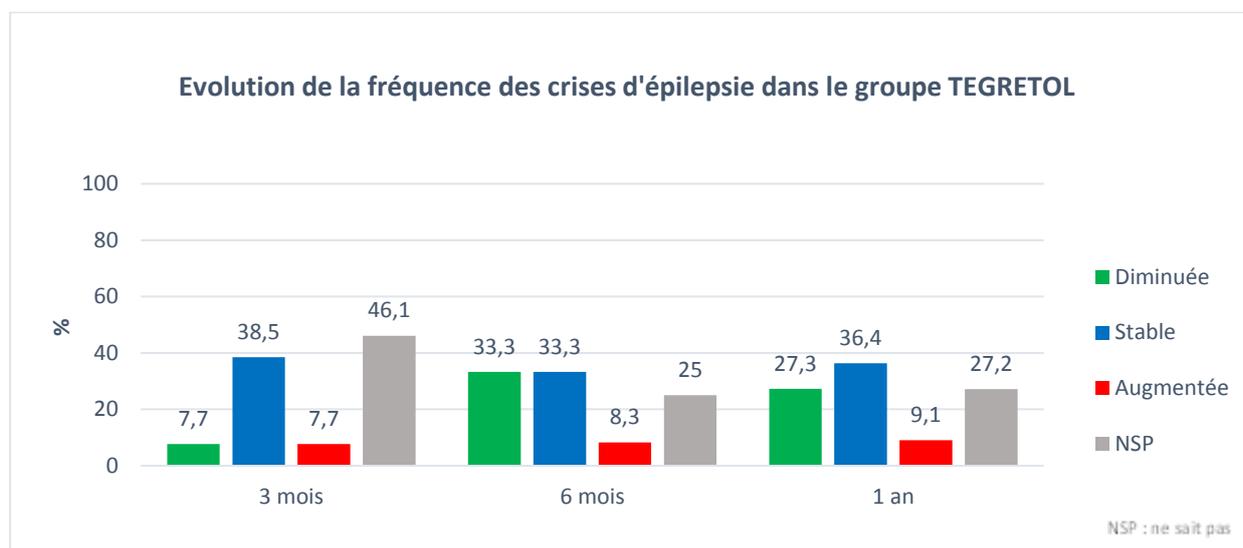
a. Fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe TEGRETOL

Le groupe TEGRETOL compte 13 patients au total. Après l'entretien des 3 mois de traitement, un patient a arrêté la molécule à cause de sa mauvaise tolérance (n=12 à l'entretien des 6 mois). Puis un autre après 6 mois de traitement avec pour motifs un manque d'efficacité et trop d'effets indésirables (n=11).

Tableau 41 : Fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois, 6 mois et 1 an dans le groupe TEGRETOL

Fréquence des crises	A 3 mois (n=13)	A 6 mois (n=12)	A 1 an (n=11)
Diminuée	1 (7.7%)	4 (33.3%)	3 (27.3%)
Stable	5 (38.5%)	4 (33.3%)	4 (36.4%)
Augmentée	1 (7.7%)	1 (8.3%)	1 (9.1%)
NSP	6 (46.1%)	3 (25%)	3 (27.2%)

NSP : ne sait pas



Graphique 17 : Evolution de la fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe TEGRETOL à 3 mois, 6 mois et 1 an sous traitement par le Zebinix®

➔ Dans ce groupe TEGRETOL, on peut voir que le nombre de crises tend à rester stable tout au long de l'étude, avec une nette amélioration au bout de 6 mois de traitement. Le taux de patients n'ayant pas eu d'amélioration au niveau de leurs crises reste bas et stable tout au long de l'étude.

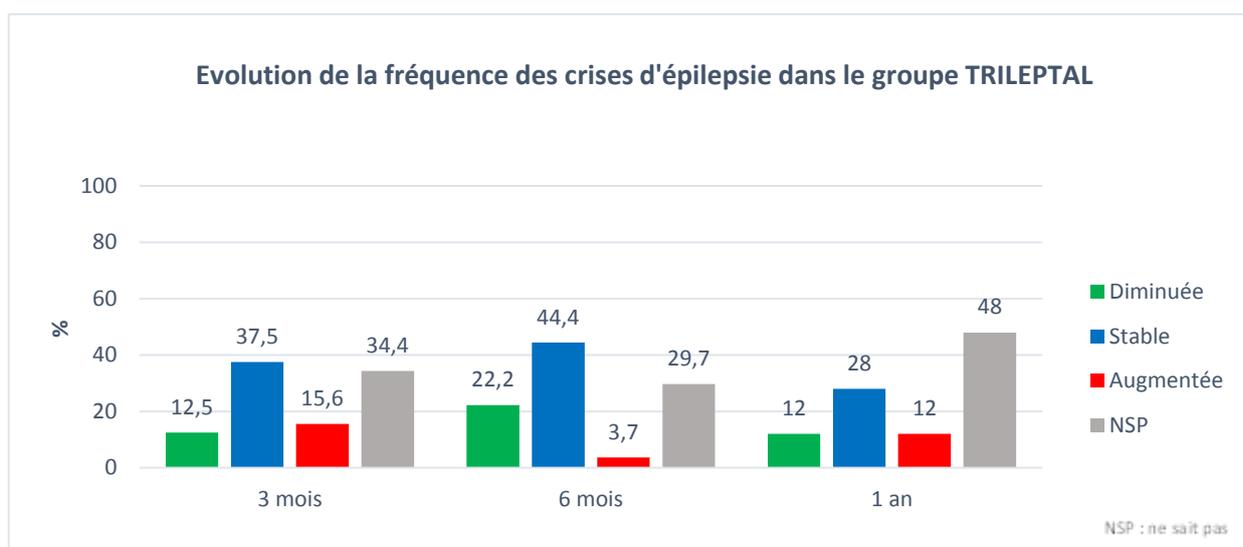
b. *Fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe TRILEPTAL*

Parmi les 32 patients du groupe TRILEPTAL, nous avons constaté 5 arrêts après 3 mois de traitement du Zebinix® (n=27 à l'entretien des 6 mois), puis 2 patients ont stoppé la molécule à cause de ses effets indésirables au-delà des 6 mois (n=25 à 1 an).

Tableau 42 : Fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois, 6 mois et 1 an dans le groupe TRILEPTAL

Fréquence des crises	A 3 mois (n=32)	A 6 mois (n=27)	A 1 an (n=25)
Diminuée	4 (12.5%)	6 (22.2%)	3 (12%)
Stable	12 (37.5%)	12 (44.4%)	7 (28%)
Augmentée	5 (15.6%)	1 (3.7%)	3 (12%)
NSP	11 (34.4%)	8 (29.7%)	12 (48%)

NSP : ne sait pas



Graphique 18 : Evolution de la fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe TRILEPTAL à 3 mois, 6 mois et 1 an sous traitement par le Zebinix®

➔ Dans ce groupe, on peut voir que l'amélioration des crises est moins marquée que pour le groupe TEGRETOL. De plus, l'augmentation des crises est également plus importante dans ce groupe par rapport au groupe TEGRETOL.

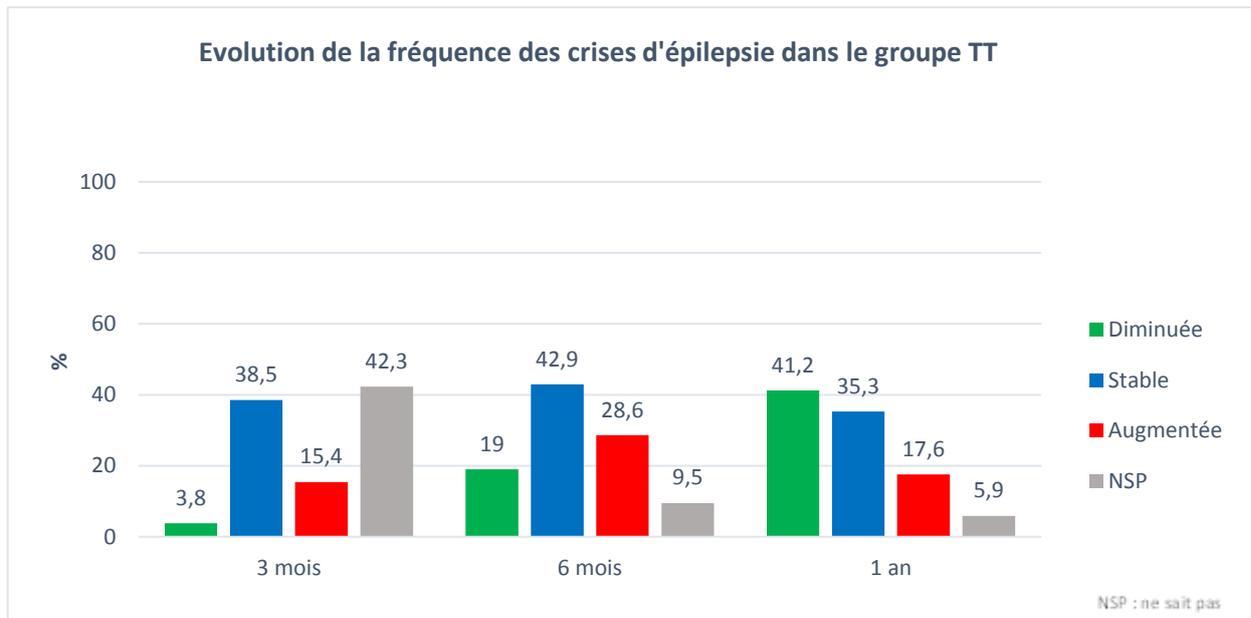
c. *Fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe TT*

Parmi les 26 patients du groupe TT, nous avons constaté que 5 patients avaient arrêté leur traitement après l'entretien des 3 mois, et 4 patients après 6 mois à cause d'un défaut d'efficacité du Zebinix® pour la plupart.

Tableau 43 : Fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois, 6 mois et 1 an dans le groupe TT

Fréquence des crises	A 3 mois (n=26)	A 6 mois (n=21)	A 1 an (n=17)
Diminuée	1 (3.8%)	4 (19%)	7 (41.2%)
Stable	10 (38.5%)	9 (42.9%)	6 (35.3%)
Augmentée	4 (15.4%)	6 (28.6%)	3 (17.6%)
NSP	11 (42.3%)	2 (9.5%)	1 (5.9%)

NSP : ne sait pas



Graphique 19 : Evolution de la fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe TT à 3 mois, 6 mois et 1 an sous traitement par le Zebinix®

➔ Dans ce groupe, on remarque une inversion par rapport aux deux groupes précédents : la fréquence des crises diminue fortement avec le temps, jusqu'à toucher presque la moitié des patients. Ces patients mettent plus de temps à répondre au traitement, mais avec une efficacité plus importante. Néanmoins, on note une augmentation des crises plus prononcée chez certains patients de ce groupe que dans les groupes TEGRETOL et TRILEPTAL.

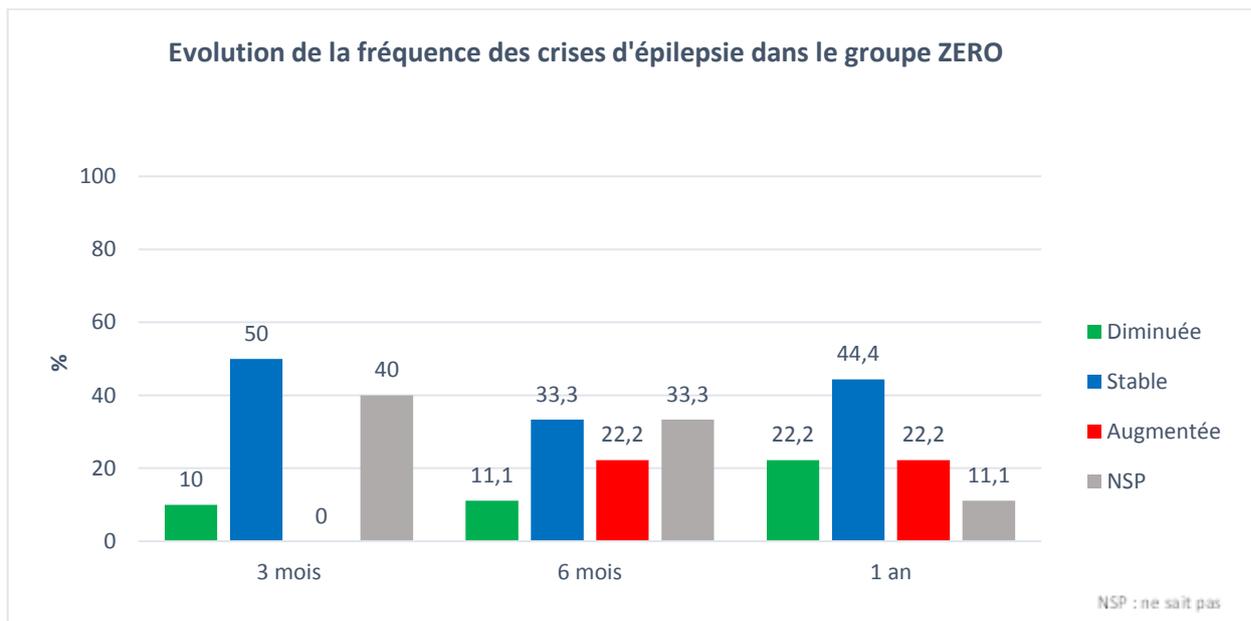
d. Fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe ZERO

Le groupe ZERO compte 10 patients au total. Un seul patient a arrêté le Zebinix® après 3 mois de traitement (n=9 à l'entretien des 6 mois et des 1 an).

Tableau 44 : Fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois, 6 mois et 1 an dans le groupe ZERO

Fréquence des crises	A 3 mois (n=10)	A 6 mois (n=9)	A 1 an (n=9)
Diminuée	1 (10%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
Stable	5 (50%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)
Augmentée	0 (0%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
NSP	4 (40%)	3 (33.3%)	1 (11.1%)

NSP : ne sait pas



Graphique 20 : Evolution de la fréquence des crises d'épilepsie dans le groupe ZERO à 3 mois, 6 mois et 1 an sous traitement par le Zebinix®

➔ Dans ce groupe, presque la majorité des patients est stabilisée au niveau de leurs crises, mais le taux d'amélioration reste plutôt bas par rapport aux autres groupes. L'augmentation de la fréquence des crises n'apparaît qu'au bout de 6 mois mais elle touche 22.2% des patients.

L'efficacité du Zebinix® reste donc discutable à 3 mois car nous n'avons les données que de 6 patients sur 10.

5) Taux de répondeurs au Zebinix®

a. Taux de répondeurs au Zebinix® dans les 4 groupes de l'étude

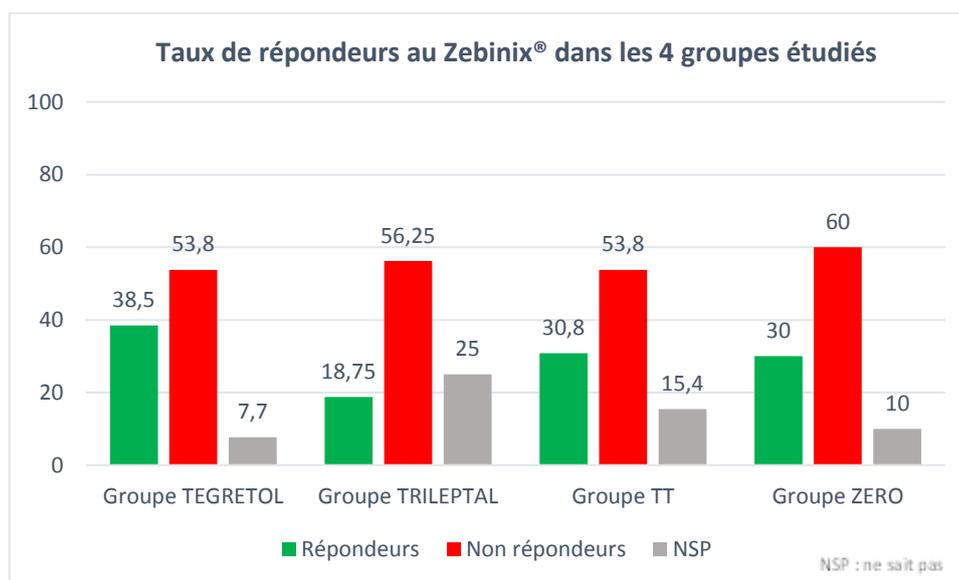
Grace aux informations sur la fréquence des crises, nous avons déterminé le taux de répondeurs et de non répondeurs au Zebinix® sur 1 an pour les 4 groupes de patients étudiés (tableau 45 et graphique 21).

- Répondeurs : fréquence des crises diminuée globalement sur 1 an
- Non répondeurs : fréquence des crises stable ou augmentée sur 1 an
- NSP : pas assez de données pour classer ces patients, ou données pas assez précises (crises diminuées à 3 mois puis augmentés à 6 mois par exemple)

Tableau 45 : Taux de répondeurs et de non répondeurs au zebinix® dans les 4 groupes de patients sur 1 an

	Répondeurs	Non répondeurs	NSP	Dose moyenne
Groupe TEGRETOL (n=13)	5 (38.5%)	7 (53.8%)	1 (7.7%)	1 233 mg
Groupe TRILEPTAL (n=32)	6 (18.75%)	18 (56.25%)	8 (25%)	1 393 mg
Groupe TT (n=26)	8 (30.8%)	14 (53.8%)	4 (15.4%)	1 312 mg
Groupe ZERO (n=10)	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	1 240 mg

NSP : ne sait pas



Graphique 21 : Taux de répondeurs et de non répondeurs au Zebinix® dans les 4 groupes de patients sur 1 an

➔ Pour chaque groupe étudié, le taux de non répondeurs est supérieur au taux de répondeurs. On observe un grand écart pour le groupe TRILEPTAL : 56.25% contre 18.75% de répondeurs. C'est dans le groupe TEGRETOL qu'on observe le plus de répondeurs au Zebinix® (38.5%), suivi par le groupe TT (30.8%) puis le groupe ZERO (30%).

b. Comparaison avec les études de la littérature^{49,52}

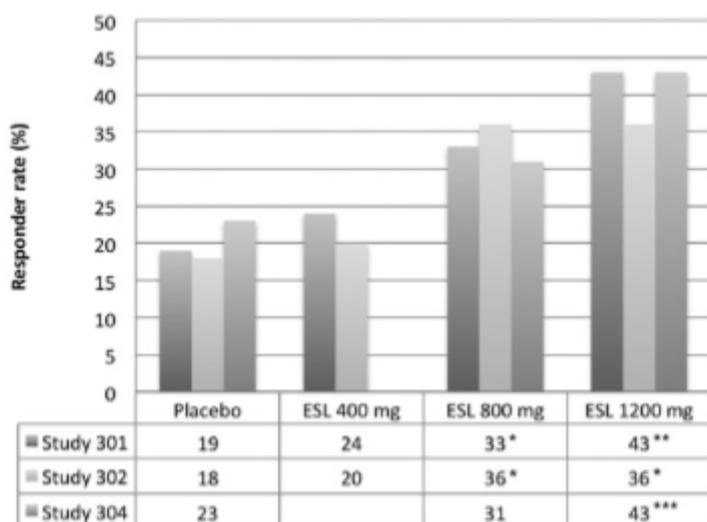
Les études sur l'efficacité et la tolérance du Zebinix® ont été conduites par 4 études de phase III contre placebo en double insu portant sur 1 703 patients randomisés adultes présentant une épilepsie partielle réfractaire. La durée de cette étude a été d'un an.

Le pourcentage de sujets ayant montré une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises était de :

- 19.3% pour le placebo
- 20.8% pour le Zebinix® à 400 mg/jour
- 30.5% pour le Zebinix® à 800 mg/jour
- 35.3% pour le Zebinix® à 1 200 mg/jour

En comparant ces résultats aux nôtres, le taux de répondeurs dans le groupe TEGRETOL est nettement supérieur à ces derniers : 38.5% pour des doses de Zebinix® à 1 200 mg. Mais ces taux restent bien inférieurs pour le groupe TRILEPTAL (18.75%), ainsi que les groupes ZERO (30%) et TT (30.8%).

L'étude de R. Rocamora, « *A review of the efficacy and safety of eslicabazepine acetate in the management of partial-onset seizures* » regroupe les résultats de 3 études « pivot » sur l'efficacité du Zebinix® (figure 26).



Proportion of responders ($\geq 50\%$ reduction in seizure) with eslicarbazepine acetate (ESL) 400, 800 and 1200 mg in the three pivotal phase III studies [Elger *et al.* 2009; Gil-Nagel *et al.* 2009; Ben-Menachem *et al.* 2010].

* $p < 0.05$ versus placebo; ** $p < 0.01$ versus placebo; *** $p < 0.001$ versus placebo.

Figure 26 : Pourcentage des répondeurs au Zebinix 400, 800 et 1 200mg dans 3 études pivot de phase III : Elger et al. 2009, Gil-Nagel et al. 2009, Ben-Menachem et al. 2010.

Nous pouvons faire la même comparaison entre nos résultats et ceux de ces études : le taux de répondeurs du groupe TEGRETOL est voisin à celui de l'étude 302 (38.5% contre 36%), mais en dessous de celui des études 301 et 304 (38.5% contre 43%) pour des doses de Zebinix® à 1 200 mg par jour.

Les taux de répondeurs au Zebinix® des groupes ZERO et TT sont inférieurs à ceux de l'étude 302 (30% et 30.8% contre 36%). Le groupe TRILEPTAL est nettement en dessous des taux de répondeurs observés dans les 3 études confondues (18.75% contre 43%, 36% et 43%).

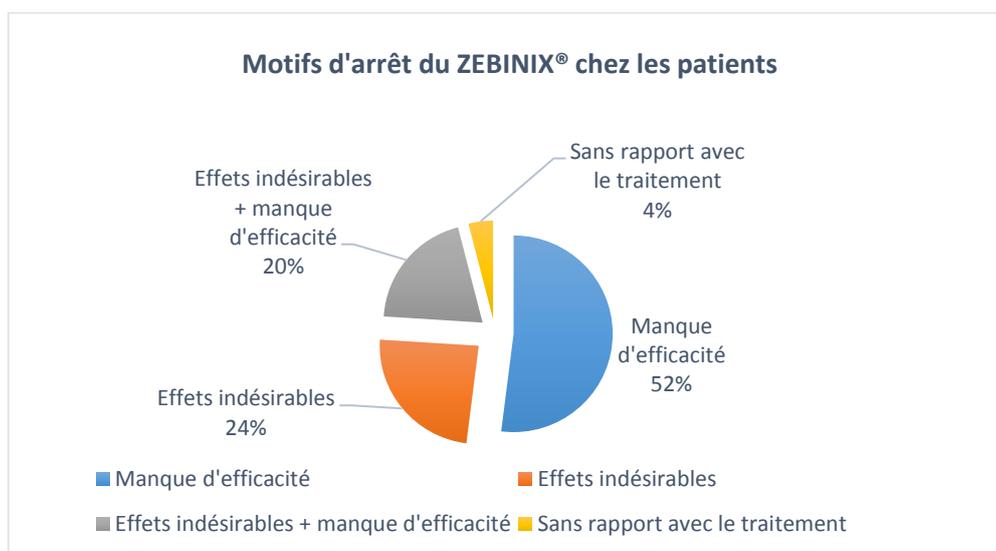
6) Arrêt du traitement au cours de l'étude

Nous avons recensé les différents motifs d'arrêt du Zebinix® pour la population globale, puis nous avons analysé les données en regardant le nombre d'arrêt et leurs motifs pour chaque groupe étudié.

a. Motifs d'arrêt du Zebinix® dans la population globale

Tableau 46 : Motifs d'arrêt du zebinix® au cours de l'étude

Motifs d'arrêt du zebinix®	Nombre de patients (n=25)
Manque d'efficacité	13 (52%)
Effets indésirables	6 (24%)
Effets indésirables + manque d'efficacité	5 (20%)
Sans rapport avec le traitement	1 (4%)



Graphique 22 : Motifs d'arrêt du zebinix® au cours de l'étude pour la population globale

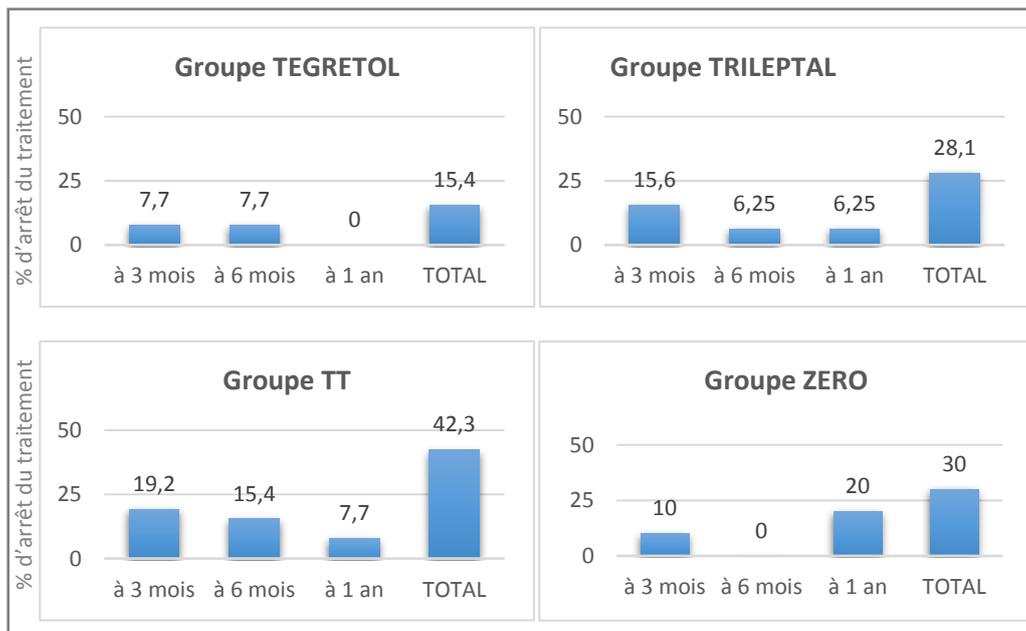
➔ Le manque d'efficacité reste le 1^{er} motif d'arrêt du traitement par le Zebinix®, suivi par les effets indésirables et ensuite par les 2 motifs combinés. Seul 1 patient a arrêté son traitement pour un autre motif (pas de donnée sur la cause de cet arrêt, sauf qu'il n'est pas en rapport avec le traitement).

b. *Nombre de patients ayant arrêté le traitement par Zebinix® dans chaque groupe étudié*

Pour chaque groupe de notre étude, nous avons recensé le nombre de patients qui avaient arrêté le Zebinix® (tableau 47 et graphique 23).

Tableau 47 : Nombre de patients ayant arrêté le traitement par Zebinix® dans les 4 groupes de notre étude

Durée de l'étude Population	à 3 mois	à 6 mois	à 1 an	TOTAL
Groupe TEGRETOL (n=13)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0 (0%)	2 (15,4%)
Groupe TRILEPTAL (n=32)	5 (15.6%)	2 (6.25%)	2 (6.25%)	9 (28,1%)
Groupe TT (n=26)	5 (19.2%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)	11 (42,3%)
Groupe ZERO (n=10)	1 (10%)	0 (0%)	2 (20%)	3 (30%)



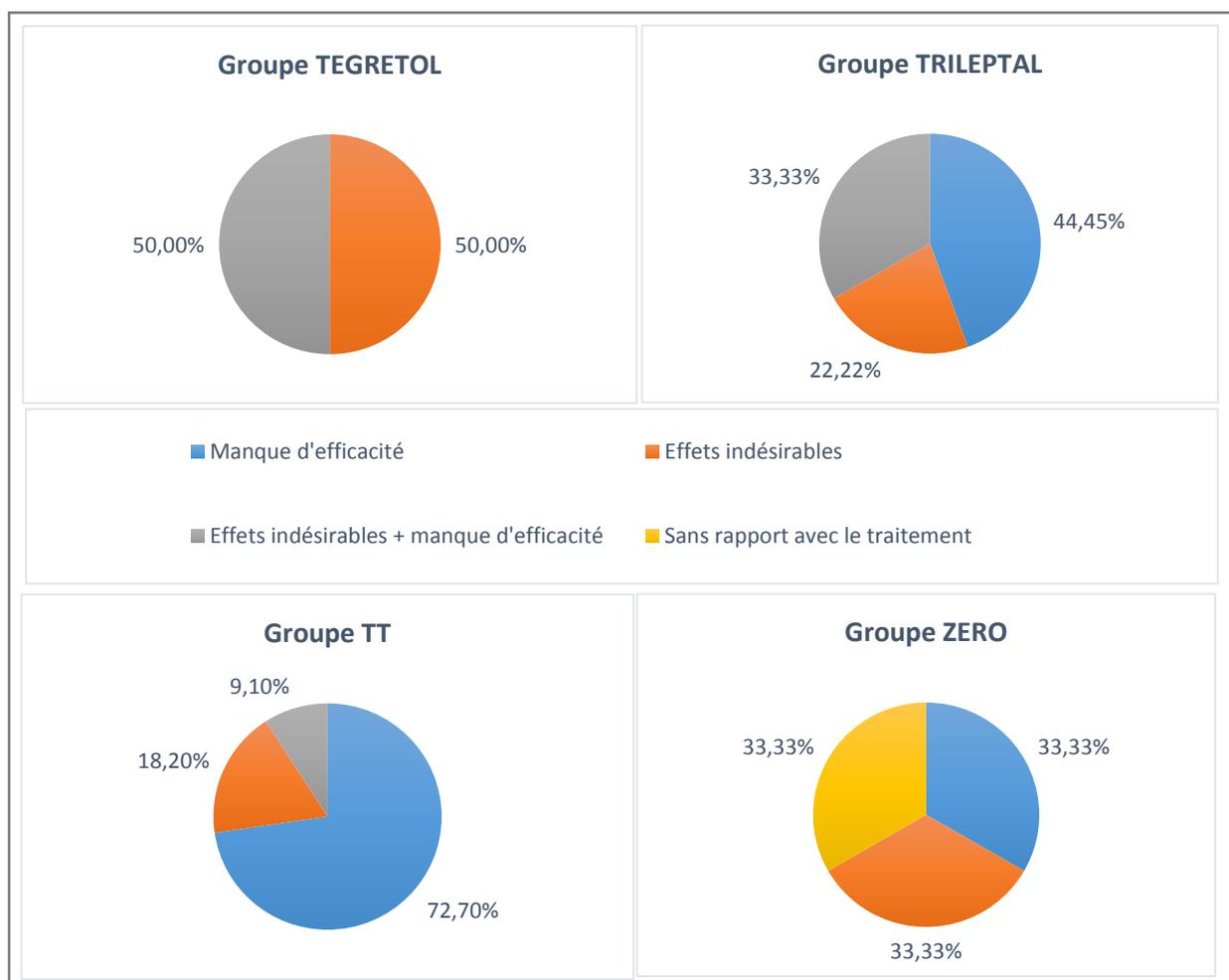
Graphique 23 : Pourcentage de patient ayant arrêté le Zebinix® parmi les différents groupes de patients

- ➔ C'est dans le groupe TT où le nombre d'arrêt est le plus important : 11 patients (42.3%). Les résultats sont cohérents avec l'efficacité du Zebinix® observé précédemment : le nombre des crises baisse avec le temps donc le nombre de patients qui arrêtent le traitement diminue aussi. Ce qui est l'inverse pour le groupe ZERO : les crises augmentent avec le temps donc les patients sont plus nombreux à arrêter à 1 an.
- ➔ Pour le groupe TEGRETOL le nombre d'arrêt reste bas (15.4% au total) : il est en corrélation avec le faible taux des crises. Inversement pour le groupe TRILEPTAL : la fréquence des crises est plus élevée, d'où un nombre d'arrêt plus important.

c. Motifs d'arrêt du Zebinix® dans chaque groupe étudié

Tableau 48 : Motifs d'arrêt du Zebinix® dans les 4 groupes de patients étudié

Population \ Motifs d'arrêt	Groupe TEGRETOL (n=2)	Groupe TRILEPTAL (n=9)	Groupe TT (n=11)	Groupe ZERO (n=3)
Manque d'efficacité	0	4 (44,45%)	8 (72,7%)	1 (33,33%)
Effets indésirables	1 (50%)	2 (22,22%)	2 (18,2%)	1 (33,33%)
Effets indésirables + manque d'efficacité	1 (50%)	3 (33,33%)	1 (9,1%)	0
Sans rapport avec le traitement	0	0	0	1 (33,33%)



Graphique 24 : Répartition des motifs d'arrêt du zebinix® (%) chez les 4 groupes de patients étudiés

➔ Dans chaque groupe, c'est le manque d'efficacité ainsi que les effets indésirables qui ont motivé l'arrêt du traitement. On remarque néanmoins que les motifs d'arrêt pour effets indésirables sont moins présents dans le groupe TT par rapport aux autres groupes, ce qui est cohérent avec l'évolution des effets indésirables dans ce groupe.

IV. Discussion

Tout d'abord, résumons les caractéristiques de notre population : elle est composée de 81 patients âgés de 18 à 69 ans, avec une moyenne d'âge de 39 ans \pm 12 ans. Les deux sexes sont représentés équitablement avec 39 femmes et 42 hommes. Au vu du manque d'efficacité des antiépileptiques déjà prescrits (carbamazépine, oxcarbazépine ou autres), ces patients ont bénéficié d'un changement de thérapeutique au profit du Zebinix®. Précisons que 87.7% d'entre eux avaient déjà pris du Tegretol® et/ou du Trileptal® auparavant.

Afin d'étudier cette population, nous l'avons scindée en 4 groupes en fonction des traitements antérieurs au Zebinix®. Les patients ayant pris de la carbamazépine font partie du groupe TEGRETOL (n=13), ceux ayant pris de l'oxcarbazépine sont dans le groupe TRILEPTAL (n=32), ceux ayant pris les 2 molécules sont placés dans le groupe TT (n=26), et enfin les patients n'ayant jamais pris ces 2 molécules auparavant font parti du groupe ZERO (n=10). Nous avons étudié la fréquence des crises d'épilepsie pour chacun de ces groupes, ainsi que les effets indésirables du Zebinix® et les taux de rétention. Ceci nous permettra de savoir si la prescription de cette thérapeutique apporte un bénéfice réel aux patients au niveau de l'efficacité et/ou de la tolérance.

A. Etude de l'efficacité de Zebinix®

1) *Dans le groupe TEGRETOL*

Ce sont ces patients qui voient leur nombre de crise diminuer le plus par rapport aux autres groupes : 22.8% des patients en moyenne présentent une diminution de crises sur les 3 entretiens. De plus, c'est le groupe où le taux d'aggravation des crises est le plus bas : 8.4% des patients en moyenne sur les 3 entretiens.

A partir de la fréquence des crises, nous avons déterminés les taux de répondeurs (+) et de non-répondeurs (-). Comme précédemment, le groupe TEGRETOL se place en 1^{ère} position avec un taux de répondeurs voisin à ceux des études « pivot » (38.5% contre 36% de l'étude 302 et 43% des études 301 et 304).

Les patients ayant déjà pris de la carbamazépine (Tegretol®) répondent mieux en termes d'efficacité au Zebinix® que les autres patients.

2) Dans le groupe TT

Ici, les résultats obtenus sont contradictoires : en moyenne sur les 3 entretiens, 21.3% des patients voient leurs crises diminuer, mais également 20.5% des patients voient leurs crises augmenter. C'est le groupe avec le taux d'aggravation de crises le plus élevé. En revanche, c'est le 2^{ème} groupe (après le groupe TEGRETOL), où les patients rapportent une forte amélioration de la fréquence de leurs crises.

Au niveau du taux de répondeurs (+), celui du groupe TT est en dessous de ceux des études « pivot » (30.8% contre 36% et 43%), et il est bien inférieur au groupe TEGRETOL (38.5%).

L'efficacité du Zebinix® chez les patients ayant déjà eu de la carbamazépine et de l'oxcarbazépine semble mitigée.

3) Dans le groupe TRILEPTAL

Au niveau de la diminution de la fréquence des crises, les patients de ce groupe se placent en 3^{ème} position : 15.6% des patients en moyenne voient leurs crises diminuer sur les 3 entretiens réalisés. Ici, les patients sont en majorité stabilisés sur la fréquence de leurs crises.

Le taux de répondeurs (+) de ce groupe se situe en dessous des taux des études « pivot », il s'agit même du groupe avec le taux le plus bas (18.75% contre 36% et 43%).

L'efficacité du Zebinix® chez ces patients est inférieure à celle observée chez les patients du groupe TEGRETOL, qui appartient pourtant à la même classe thérapeutique.

4) Dans le groupe ZERO

Ce dernier groupe se place en 4^{ème} position en termes de diminution de la fréquence des crises d'épilepsie : 14.4% en moyenne sur les 3 entretiens. Le taux moyen d'aggravation est également voisin : 14.8% des patients rapportent une augmentation du nombre de crises sur les 3 entretiens. Ici, les patients sont majoritairement stabilisés au niveau de leurs crises.

Le groupe ZERO est celui qui présente le taux de non-répondeurs (-) le plus élevé. Son taux de répondeurs est bien en dessous des études « pivot » étudiées (30% contre 36% et 43%).

Les patients naïfs à la classe thérapeutique du Zebinix® présentent une efficacité médiocre à cette molécule par rapport aux autres groupes de patients.

En résumé, le Zebinix® présente une efficacité acceptable chez les patients ayant déjà pris du Tegretol® que chez ceux ayant eu du Trileptal®, les deux, ou aucun. Il présente une efficacité comparable chez les patients ayant déjà pris du Trileptal® ou ceux « naïfs » de cette classe thérapeutique.

B. Etude de la tolérance du Zebinix® 48,50

1) *Dans la population globale étudiée*

Les effets indésirables sont très peu présents dans la population globale : 44.4% des patients ont déclaré ne pas avoir eu d'effets indésirables à l'entretien des 3 mois de traitement, 63.8% à 6 mois de traitement et 66.1% au bout de 1 an.

En étudiant le taux de rétention pour savoir si les effets indésirables ont une répercussion sur l'arrêt du Zebinix®, on remarque un taux de :

- 86.2% à 3 mois de traitement
- 76.5% à 6 mois de traitement
- 69.% à 1 an de traitement

Dans l'étude de Holtkamp et al. de 2016 «*Real-world data on eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy* », le taux de rétention à 3 mois était de 89%, et à 6 mois de 82.2%.

Pour celle de Correia et al. de 2014 «*Two-year follow-up with eslicarbazepine acetate : a consecutive, retrospective, observational study* », les taux de rétention sont présentés ci-dessous dans la figure 27 :

	Estimated retention rates (%)			
	6M	12M	18M	24M
≤ 2 concomitant AED	80,4	68,6	61,1	58,5
≥ 2 concomitant AED	86,2	75	70,2	68,5
Global	82,9	71,3	65,1	62,8

Kaplan-Meyer curve for retention in the study population and estimated retention rates

Figure 27: Taux de rétention estimés dans la population étudiée, Correia et al. 2014

Les taux de rétention de la population de notre étude sont légèrement inférieurs à ceux des études citées précédemment. La tolérance au Zebinix® en est-elle la cause ? Il faut prendre en compte que les populations étudiées sont différentes : nombre de personnes étudiées, type d'épilepsie, ethnies, critères d'inclusion... Donc la comparaison reste délicate à faire avec les études déjà réalisées dans la littérature.

2) *Dans le groupe TT*

Les patients ayant déjà été traités avec la carbamazépine et l'oxcarbazépine sont ceux qui présentent le moins d'effets indésirables au Zebinix® (76.9% des patients n'ont pas relevés d'effets indésirables au cours de l'étude). De plus, on note une amélioration des effets indésirables chez 80% des patients étudiés. En conclusion, plus un patient sera traité par des molécules d'une même classe thérapeutique, plus la tolérance aux molécules de cette classe sera bonne. Mais la tolérance sera-elle en corrélation avec le nombre d'arrêt de traitement au cours de l'étude ?

Les taux de rétention pour le groupe TT sont les suivants :

- 80.8% à 3 mois de traitement
- 65.4% à 6 mois de traitement
- 57.7% à 1 an de traitement

Ces taux sont les plus bas des 4 groupes étudiés pourtant, c'est le groupe avec le plus grand nombre d'arrêt du Zebinix®. Ils sont largement inférieurs aux taux de rétention de la population globale, et des études de la littérature. Malgré une bonne tolérance, les patients stoppent leur traitement à cause de son inefficacité.

3) *Dans le groupe TRILEPTAL*

Ce groupe est en 2^{ème} place après le groupe TT : 25% des patients ont présentés des effets indésirables sous Zebinix®. Ces taux sont largement en dessous de ceux des études de la littérature, donc les patients ayant déjà été traité avec l'oxcarbazépine tolère bien le Zebinix®. Comme le montre également l'évolution des effets indésirables sur l'année étudiée : 42.85% des patients ont présentés une amélioration au niveau de leurs effets indésirables.

Les taux de rétention pour ce groupe sont les suivants :

- 84.4% à 3 mois de traitement
- 78.2% à 6 mois de traitement
- 71.9% à 1 an de traitement

La tolérance au Zebinix® a beau être bonne, les taux de rétention de ce groupe sont voisins de ceux des études de la littérature (l'efficacité semble en être la cause directe).

4) *Dans le groupe TEGRETOL*

Ici, 30.8% des patients ont déclaré présenter des effets indésirables sous Zebinix®, contre 61.5% sans effets indésirables. Il se place donc en 3^{ème} position, après le groupe TT et TRILEPTAL pour la tolérance au Zebinix®. Concernant l'évolution de ces effets indésirables, on constate une stabilisation au cours de l'année étudiée. Les patients ayant eu du Tegretol® auparavant ne semble pas mieux tolérer le Zebinix® que les autres patients. La conséquence a-t-elle été d'arrêter le traitement ?

Les taux de rétention du groupe TEGRETOL sont les suivants :

- 92.7% à 3 mois de traitement
- 84.6% à 6 mois de traitement
- 84.6% à 1 an de traitement

Ces taux sont les plus élevés des 4 groupes étudiés ainsi que les résultats des études de la littérature présentées précédemment. Cependant, peu de patient ont arrêté le traitement par Zebinix® malgré la présence d'effets indésirables.

5) *Dans le groupe ZERO*

Ici, les patients « naïfs » à la classe thérapeutique du Zebinix® rapportent de nombreux effets indésirables : 50% des patients en ont souffert. Et leur évolution montre même une aggravation de ces effets indésirables chez 33.3% des patients étudiés. Le nombre d'arrêt de traitement sera-t-il proportionnel à ces résultats ?

Les taux de rétention du groupe ZERO sont les suivants :

- 90% à 3 mois de traitement
- 90% à 6 mois de traitement
- 70% à 1 an de traitement

Ces taux de rétention semblent anormalement élevés au vu du nombre important d'effets indésirables (en 2^{ème} place après le groupe TEGRETOL). Ils sont même plus élevés (à 3 mois et 6 mois) que ceux des études de la littérature. Une mauvaise tolérance n'empêche pas les patients de continuer leur traitement par le Zebinix®.

D'après les résultats de notre étude, nous pouvons conclure que le Zebinix® semble bien mieux toléré chez les patients ayant déjà pris du Tegretol® et du Trileptal®, et un peu moins si un seul de ces médicaments seulement avaient déjà été essayés. A contrario, les effets indésirables paraissent fréquents chez les patients n'ayant jamais pris de molécules apparentées à cette classe thérapeutique.

C. Conclusion⁷⁰

Notre étude permet d'affirmer que l'eslicarbazépine (Zebinix®) apporte un effet bénéfique chez les patients ayant déjà pris de la carbamazépine. Cependant, son intérêt au niveau de la tolérance reste modeste. Chez les patients présentant moins de crises d'épilepsie par rapport aux autres groupes, les effets indésirables sont quand même non négligeables, même s'ils sont beaucoup moins présents que chez les patients naïfs de cette classe thérapeutique.

L'intérêt de cette molécule pour les patients ayant pris antérieurement de l'oxcarbazépine, ou les 2 molécules, n'est pas démontré ou infirmé clairement dans notre étude. On observe néanmoins un bénéfice au niveau de sa tolérance (mieux toléré par rapport aux patients n'ayant jamais eu une de ces molécules). Cependant, l'efficacité reste le critère important d'un antiépileptique. On peut donc conclure que le Zebinix® présente un intérêt très limité chez les patients ayant déjà été traités soit avec l'association Tegretol®-Trileptal® ou avec le Trileptal® seul. Cette molécule n'apporte donc rien d'extraordinaire dans la thérapeutique antiépileptique (cf ASMR niveau V, avis HAS de 2010), bien que son SMR dans l'épilepsie soit important.

3^{ème} PARTIE :

ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ÉPILEPSIE

I. Dispensation du traitement^{56,58,64}

Pendant ses 6 années d'étude universitaire, le pharmacien va étudier, entre autres, les médicaments antiépileptiques. Il connaîtra la composition chimique des différentes molécules, leurs mécanismes d'action et leurs effets indésirables, les mécanismes d'élimination des médicaments, et les possibles interactions avec d'autres molécules. Toutes ses connaissances vont lui permettre de dispenser au mieux les antiépileptiques, et de conseiller les patients sur leur traitement.

A. Conseils de prise et observance

L'un des rôles du pharmacien d'officine est de s'assurer que le patient adhère bien au traitement prescrit. Pour cela, il doit expliquer au patient la nécessité des prises régulières de son traitement antiépileptique suivant la posologie prescrite. L'observance est primordiale et permettra au neurologue de juger de l'efficacité du traitement.

Les modalités d'administration peuvent varier d'une molécule à une autre, donc il faut bien montrer au patient comment les prendre : comprimés, suspension buvable pour les enfants (utiliser la bonne pipette), voie intrarectale (montrer l'utilisation de la canule), avant ou après les repas, etc. Il faut réussir à expliquer au patient qu'il n'y a pas de « questions bêtes » et que le pharmacien est à l'écoute de toutes ses interrogations.

En cas d'instauration du traitement, le pharmacien devra informer le patient des différents effets indésirables qui pourront survenir. Celui-ci pourra ou non les anticiper, mais au moins il ne sera pas démuni face à ces effets s'ils apparaissent. De plus, certains de ces effets imposeront l'arrêt immédiat du traitement : réactions cutanées (syndrome de Lyell...), réactions allergiques (œdème de Quincke, choc anaphylactique...). La prévention et l'écoute des craintes du patient sont les meilleurs procédés pour une mise en place réussie, et donc une bonne observance.

En cas d'oubli d'une prise, il ne faut surtout pas doubler la dose suivante. Si l'oubli n'est que de quelques heures, il faut prendre le traitement dès que possible, puis décaler de quelques heures la prise suivante, et reprendre les horaires de prise habituels par la suite. De nombreux outils permettent une meilleure observance : pilulier manuel ou électronique, applications sur smartphone, sonnerie de réveil, etc. C'est une bonne communication entre le pharmacien et le patient qui permettra une observance optimale.

Le patient peut demander à son neurologue ou à son pharmacien une carte « personne épileptique ». Cette carte mentionne le type de crise de la personne et les gestes à faire ou ne pas faire en cas de crise. Les coordonnées de la personne, de son entourage et de son médecin

traitant permettront une prise en charge optimale en cas de crise. On peut également ajouter les traitements en cours et les allergies du patient.

B. Les médicaments génériques

Compte tenu de l'ancienneté de certaines molécules antiépileptiques, de nombreux brevets sont tombés dans le domaine public, ce qui a entraîné la commercialisation de génériques. Le premier générique d'antiépileptique a été commercialisé au 31 octobre 2000.

Voici quelques exemples de principes généricables :

- LAMICTAL® : Lamotrigine
- DEPAKINE® : Valproate de sodium
- TEGRETOL® : Carbamazépine
- TRILEPTAL® : Oxcarbazépine
- Etc.

Toutes ces molécules ont passé des tests de bioéquivalence afin d'éviter une variation d'efficacité par rapport au principes.

Le pharmacien d'officine est dans l'obligation de délivrer le générique du médicament prescrit, sauf si le prescripteur note la mention « non substituable » sur l'ordonnance. Cependant, l'épilepsie présente une grande composante psychologique : les patients peuvent exprimer des craintes en passant au générique, et l'anxiété anticipatoire peut entraîner une survenue ou une aggravation des crises d'épilepsie. Dans ce cas précis, si le patient exprime des craintes ou des réticences à la substitution, le pharmacien peut s'abstenir de substituer le traitement prescrit. En effet, la classe des antiépileptiques est exclue du dispositif de substitution de la sécurité sociale « tiers payant contre générique ». En 2016, les molécules concernées sont : lamotrigine, levetiracetam, topiramate, valproate de sodium et pregabaline, le reste étant soumis à TFR (tarif forfaitaire de responsabilité : le princeps est au même prix que le générique).

C. L'automédication

Certains médicaments sont contre-indiqués avec les antiépileptiques. Au cours de la délivrance, le pharmacien devra être attentif à cela. Le pharmacien devra également éduquer le patient sur les médicaments ou autres produits contre-indiqués avec sa maladie ou son traitement. Par exemple :

- Médicaments contenant de l'alcool : sirop, gouttes homéopathiques...
- Médicaments contenant des dérivés terpéniques : suppositoires à l'eucalyptol, produits d'inhalation, sirop...
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène : tramadol, quinolones...
- Utilisation des huiles essentielles (lavande, sauge, camphre...) : elles diminuent le seuil épileptogène.
- Millepertuis et jus de pamplemousse (inducteur enzymatique et inhibiteur enzymatique respectivement)

De plus, le pharmacien pourra proposer au patient la création d'un dossier pharmaceutique (DP). C'est un outil gratuit mis en place par le Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens depuis 2007. Cela permet d'enregistrer les médicaments délivrés sur les 4 derniers mois (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques). Toutes les pharmacies pourront accéder à ce dossier et voir les traitements en cours du patient, et ainsi éviter toutes interactions. Depuis octobre 2012, les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) peuvent accéder au DP et ainsi permettre une meilleure coordination des soins entre la ville et l'hôpital.

En règle générale, le patient devra demander conseil à son pharmacien ou son médecin avant toute automédication.

D. L'éducation thérapeutique

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Cette éducation commence avec le neurologue qui pose le diagnostic et s'étend jusqu'au pharmacien d'officine qui délivre le traitement, en passant par les psychologues, les infirmiers, les kinésithérapeutes...

Le patient va apprendre à mieux connaître sa maladie et vivre avec. C'est ce qu'on appelle des compétences d'autosoins et d'adaptation. Les proches peuvent également participer à cette ETP s'ils le souhaitent.

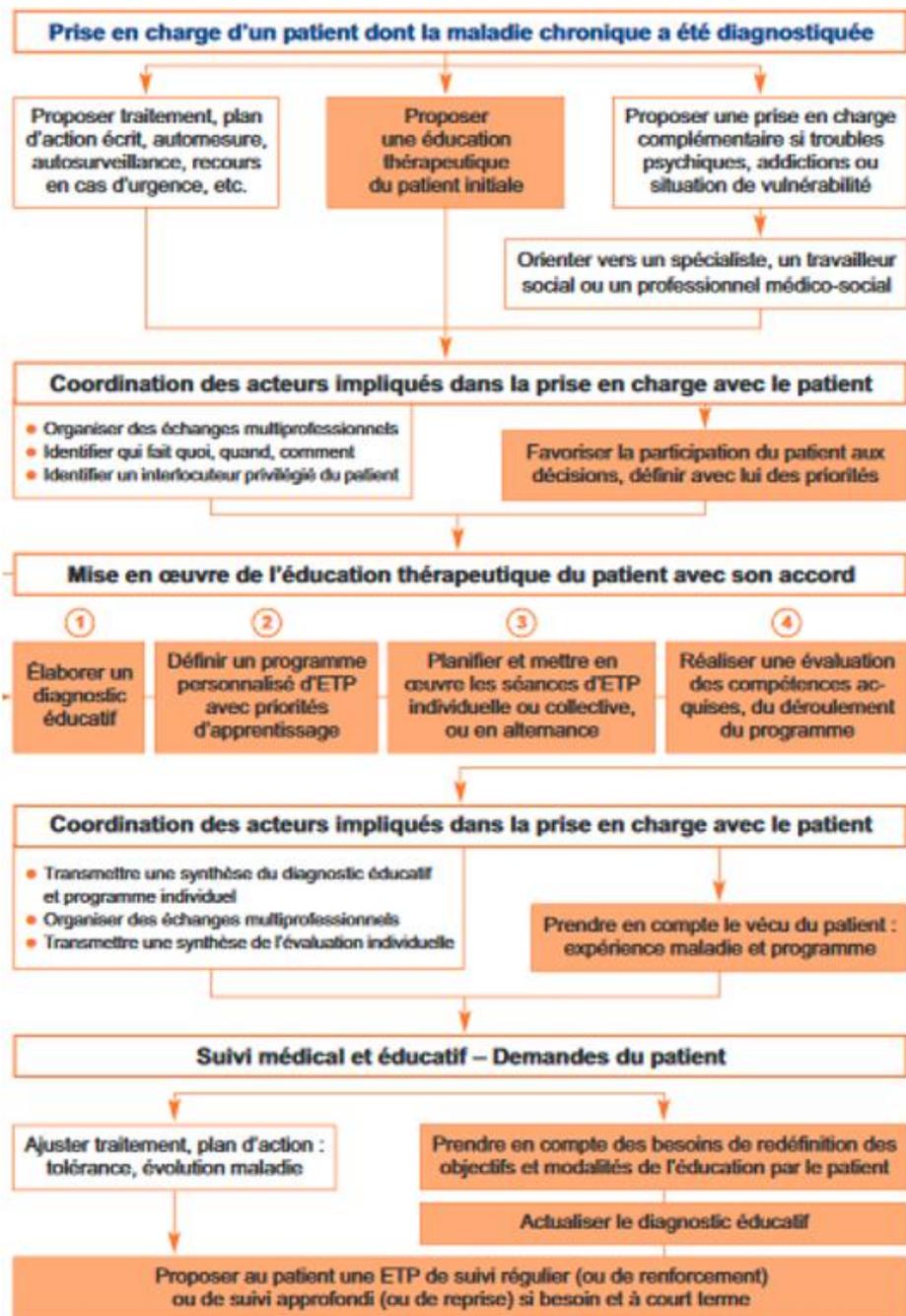


Figure 28 : Mise en place d'une éducation thérapeutique ⁶⁵

II. Conduite à tenir en cas de crise³⁰

Une crise tonico-clonique peut être très impressionnante à voir, surtout s'il s'agit d'un proche ou d'un enfant. Si vous êtes seul avec la personne en crise, il ne faut pas hésiter à demander de l'aide, tout en restant à côté d'elle. Voici quelques conseils utiles en cas de crise d'épilepsie.

A. Ce qu'il faut faire

La première chose à faire est de ne pas paniquer : rester calme et rassurer la personne qui fait une crise. Voici quelques conseils pour la prise en charge de personnes en état de crise :

- Essayer de rattraper la personne avant qu'elle ne tombe si elle fait une rupture de contact totale, et dégager l'espace autour d'elle pour éviter les blessures. Si la personne sent venir la crise (auras), elle doit s'asseoir ou s'allonger et appeler à l'aide si possible.
- Desserrer ses vêtements au niveau du cou et du ventre pour dégager les voies respiratoires et faciliter la respiration. Enlever les lunettes si la personne en porte.
- Placer un coussin, un vêtement, ou juste sa main sous la tête pour la protéger des chocs.
- Dès que possible il faut placer la personne en position latérale de sécurité car l'hypersalivation peut entraîner un étouffement.
- Rassurer la personne qui reprend conscience car elle sera sûrement confuse.
- Si la crise dure plus de 5 minutes, ou si les crises sont rapprochées sans reprise de conscience, appeler le SAMU au 15. Une injection intrarectale de Valium pourra être faite si la crise persiste afin d'éviter un état de mal (souvent chez les enfants).

Si la situation le permet, il convient de noter l'heure de début, la circonstance de survenue de la crise, ses symptômes et sa durée. Cela permet un suivi par le médecin de l'évolution de la maladie.

B. Ce qu'il ne faut pas faire

On compte de nombreuses idées reçues concernant les crises d'épilepsie, et elles peuvent être parfois même dangereuses pour la personne :

- Ne pas mettre d'objet dans la bouche de la personne, ni de doigts pour retenir la langue : cela va obstruer les voies respiratoires.
- Ne pas entraver la personne en cas de crise tonico-clonique : il faut la laisser libre de ses mouvements en évitant les blessures. Mais il convient de la dégager de situations à risque type escalier, route, piscine, etc.
- En cas de crise type absence, ne pas « réveiller » la personne, mais la laisser revenir à son état de conscience.

- Ne pas donner à boire
- Ne pas donner de médicaments (sauf injection intrarectale avec accord du neurologue ou du SAMU)

Il n'est pas obligatoire de prévenir les secours quand une personne connue pour être épileptique fait une crise qui suit son cours habituel.

III. Prévention ^{30, 55-57}

Les crises d'épilepsie ne peuvent pas être anticipées. Cependant une bonne hygiène de vie peut permettre de maintenir un équilibre et d'éviter la survenue de crise « évitable ».

A. Sommeil

Le sommeil est primordial dans la maladie épileptique : une bonne qualité et une bonne quantité de sommeil est nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux. Le nombre d'heure de sommeil varie en fonction des personnes, mais il faut privilégier un rythme de sommeil régulier avec des levers et couchers à heure fixe. Un manque de sommeil est un facteur important de déclenchement de crises.

Certaines personnes font des crises nocturnes, et n'ont donc pas le souvenir d'en avoir fait une. Il faudra adapter la chambre pour éviter les chutes : lit bas, coussins au bas du lit, oreiller dur ou absence d'oreiller pour éviter un étouffement. De nombreuses solutions sont disponibles en pharmacie pour adapter l'environnement (lit médical, barrière de lit, etc.). Pour les enfants, les parents peuvent installer un interphone pour le surveiller et ainsi les rassurer.

B. Alimentation

Une alimentation équilibrée est la clef pour une bonne santé et par conséquent, une meilleure gestion des crises. On peut toutefois donner quelques recommandations :

- Eviter la consommation excessive de stimulants type café, thé, boissons énergisantes, médicaments à base de caféine, etc. qui peuvent influencer sur l'excitabilité neuronale.
- Eviter la consommation d'alcool : il y a une majoration des effets indésirables des antiépileptiques et des facteurs négatifs sur le déclenchement des crises.
- Attention au pamplemousse et au jus de pamplemousse si traitement par le Tegretol® : possible surdosage en carbamazépine.

Il existe cependant un régime dit cétoène qui peut être mis en place chez les patients pharmacorésistants, en particulier chez les enfants. Il s'agit d'un régime découvert en 1920 avant

l'arrivée des médicaments antiépileptiques, et depuis deux études randomisées ont validé son utilité. Il consiste à privilégier les graisses aux dépens des sucres et des protéines, et à limiter l'apport en eau. C'est un régime très contraignant qui doit être mis en place à l'hôpital, et nécessite un suivi rigoureux. Le mécanisme est encore mal connu, mais l'hypothèse est que la cétose entraîne, entre autres, une production de GABA (neuromédiateur inhibiteur), ce qui diminuerait la survenue des crises d'épilepsie.

C. Sollicitations lumineuses

Certaines épilepsies sont dites « photosensibles », c'est-à-dire qu'elles peuvent se déclencher après une sollicitation lumineuse intermittente. Il peut s'agir d'un éclairage stroboscopique en boîte de nuit ou le soleil qui défile entre les arbres pendant un trajet en voiture ou le clignotement de certains écrans. Ces stimulations sont le plus souvent transitoires, et le patient peut fermer un œil ou mettre des lunettes de soleil afin de se protéger. Pour l'utilisation des écrans, il faut respecter une distance d'au moins un mètre entre la personne et l'écran. La pièce doit être bien éclairée, et la luminosité de l'écran peut être diminuée pour éviter les contrastes. Dans tous les cas, il faut limiter une utilisation prolongée de la télévision ou de jeux vidéo, et faire des pauses régulières afin d'éviter une fatigue importante.

D. Stress

Le stress est un facteur favorisant le déclenchement des crises d'épilepsie, ainsi que l'anxiété qui peut être associée. Si sa cause est due à un événement précis (voyage, examen, deuil...), le pharmacien peut conseiller des médicaments ou des compléments alimentaires pour aider le patient : homéopathie, phytothérapie, complémentation vitaminique.

Si le stress ou l'anxiété sont plus installées, une psychothérapie peut être utile : acceptation de la maladie, questionnement sur l'avenir... Une médication pourra être envisagée après discussion avec le médecin traitant ou le neurologue. Le pharmacien, avec l'aide du médecin, devront dialoguer avec le patient pour y répondre au plus juste.

E. Tabac et drogues

Le tabac est bien entendu nocif pour la santé, mais il n'est pas démontré qu'il puisse être un facteur déclenchant ou aggravant des crises. Par contre, un sevrage tabagique non substitué peut entraîner une exacerbation des crises. Le pharmacien est présent pour adapter la substitution en fonction du patient : test de Fagerström pour mesurer la dépendance, substituts sous forme de patch, de gommes ou de spray nicotiques. La sécurité sociale rembourse à la hauteur de 150€ par an les substituts nicotiques prescrits.

Par contre, les drogues sont extrêmement nocives pour le système nerveux et peuvent entraîner ou aggraver les crises d'épilepsie. Par exemple, l'ecstasy a un effet psychoactif stimulant qui peut augmenter l'intensité des crises, ou la cocaïne qui va baisser le seuil épileptogène.

IV. Dans la vie quotidienne⁵⁸⁻⁶¹

Le pharmacien est aussi un acteur de la vie quotidienne des patients épileptiques : information sur les démarches administratives, orientation vers des associations, etc.

A. Le sport

Une activité sportive est importante pour garder un équilibre physique et mental. Il faut le choisir en fonction de son envie, des effets recherchés, et aussi en fonction de l'évolution de la maladie. La pratique d'un sport ne favorise pas l'apparition de crises, bien au contraire.

Certains sports sont tout de même contre-indiqués en cas d'épilepsie :

- La plongée sous-marine
- Les sports de combats ou violents
- Le trampoline
- Les sports mécaniques (automobile, moto)
- Les sports aériens : parachutisme, parapente...

D'autres sont possibles si les crises sont bien contrôlées et si le patient est accompagné d'une personne au courant de la maladie et sachant y réagir :

- L'équitation
- La piscine

Les autres sports ne sont pas contre-indiqués, cependant certains sports comme le vélo ou le roller peuvent nécessiter une adaptation comme le port d'un casque et de protections.

B. La conduite automobile

Selon la loi, « les crises d'épilepsie ou autres perturbations brutales de l'état de conscience constituent un danger grave pour la sécurité routière lorsqu'elles surviennent lors de la conduite d'un véhicule à moteur ».

Une personne ayant eu une crise d'épilepsie est censée se déclarer aux autorités et ne plus utiliser son véhicule avant d'avoir eu la décision préfectorale l'y autorisant. Pour un candidat au

permis de conduire, il devra également se déclarer à la préfecture. C'est la Commission pour l'obtention du permis de conduite ou un médecin agréé qui validera ou non l'obtention ou le renouvellement du permis. Les modalités sont complexes et tiennent compte du profil épileptique du candidat : crise d'épilepsie contrôlée, crise isolée, épilepsie déclarée, etc. Le texte de loi est disponible dans l'annexe 9.

Prenons l'exemple d'un patient épileptique qui présente quelques rares crises : il pourra avoir une autorisation temporaire de conduite d'un an, qui sera renouvelable après un examen médical. Au bout de 5 ans sans crises, ce patient pourra avoir un permis de conduire sans limitation de durée de validité sous réserve de certaines conditions.

C. La scolarité et l'insertion professionnelle

1) *La scolarité*

Un enfant épileptique pourra suivre une scolarité normale dans la majorité des cas. Mais, l'épilepsie est considérée comme un facteur de risque de difficultés ou d'échec scolaire en fonction de plusieurs facteurs, comme le type d'épilepsie, l'âge de survenue, la présence d'effets indésirables, de déficits cognitifs, etc. Les principales difficultés sont les suivantes : troubles de l'attention, lenteur, fatigabilité, absentéisme... Un bilan neuropsychologique peut être nécessaire afin d'étudier l'impact de la maladie sur le développement neurocognitif, le comportement et les apprentissages. Cela permettra de faire un point sur les déficits rencontrés, les capacités réelles de l'enfant, et de proposer par la suite une aide pédagogique adaptée.

Il existe un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) qui s'établit à la demande des parents, en collaboration avec l'école et le médecin scolaire. Ce protocole décrit le type de crise, le risque de survenue, la conduite à tenir en cas de crise et les troubles cognitifs associés. Il peut alors en résulter des aménagements spécifiques pour l'enfant : allongement du temps aux devoirs, tiers temps supplémentaire pour les examens, copies des cours, dispense de certaines activités sportives, etc.

Cependant, la scolarisation peut être compliquée pour certains enfants souffrant de déficit plus prononcé. Il existe alors des structures pluridisciplinaires habilitées pour ces enfants : centre d'action médico-sociale précoce (CAMPS), centre médico-psychologique (CMP)... qui pourront donner un soutien scolaire, mettre en place des séances de kinésithérapie ou d'orthophonie.

Pour les enfants dont la scolarisation dans le circuit normal est impossible, il existe des écoles spécialisées comme les instituts médico-éducatifs (IME), ou certains établissements munis d'unités pédagogiques d'intégration (UPI). Le but étant de donner à l'enfant une autonomie et

une intégration sociale les meilleures possibles, pour permettre à long terme une insertion sociale et professionnelle.

2) *L'insertion professionnelle*

La majorité des personnes épileptiques travaillent en milieu ordinaire de travail. Cela va dépendre du type d'épilepsie, de la fréquence des crises et des traitements. Tous ces facteurs impactent fortement et négativement sur la possibilité des patients souffrant d'épilepsie à rentrer dans le monde du travail et à s'y maintenir. Dans d'autres cas, l'apparition d'une épilepsie chez une personne déjà en exercice va constituer une inaptitude temporaire ou définitive au poste occupé.

Certains métiers sont tout de même contre-indiqués avec l'épilepsie :

- SNCF : personnel roulant et poste de sécurité
- Aviation civile : personnel navigant, contrôle aérien et technicien au sol
- Marine marchande
- Forces de l'ordre avec port d'armes
- Pompiers professionnels
- Plongeurs professionnels ou travail en caisson
- Démineurs, rayonnements ionisants
- Etc...

Sans être formellement interdits, certains métiers peuvent présenter des risques particuliers en fonction du type d'épilepsie. Sont notamment concernés :

- La conduite d'engins (CACES)
- La conduite de véhicules légers à titre professionnel
- Le travail en hauteur (> 3 mètres)
- L'utilisation de machines dangereuses
- Le travail isolé
- Le travail de nuit, posté, utilisation de l'informatique, contact clientèle...
- Etc...

Lors de la recherche d'un emploi, le patient épileptique doit prendre en compte ses compétences, ses qualifications mais aussi ses limites afin de trouver le travail le plus adapté à sa situation. Pendant l'entretien d'embauche, il n'est pas tenu de dévoiler son épilepsie à

l'employeur. C'est lors de la visite médicale d'embauche qu'il faut en parler au médecin du travail qui estimera si le poste est adapté ou pas, et si un aménagement est nécessaire.

Le patient décidera ou non d'en parler à son employeur, mais celui-ci ne pourra pas le licencier pour ce motif. Il peut être judicieux d'en parler à ses collègues de travail afin qu'ils puissent réagir en cas de crise, et même limiter les facteurs favorisants.

Le patient peut également demander une « Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé » (RQTH) qui permet de solliciter un accompagnement par le biais du réseau CAP Emploi et de bénéficier des aides de l'Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des personnes Handicapées AGEFIPH (dans le cadre de l'emploi et/ou de la formation). La demande doit être faite auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), et c'est la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) qui acceptera ou non cette demande. Cette reconnaissance peut être intéressante pour trouver du travail dans une entreprise de plus de 20 salariés qui doit compter 6% de travailleurs handicapés dans ses effectifs, sous peine d'amende.

Pour les personnes déjà en poste avec une épilepsie qui se déclare, le médecin du travail pourra mettre en place une demande d'aménagement de poste ou de changement de poste. Dans certaines petites entreprises, le changement ou l'aménagement de poste est impossible, ce qui peut entraîner un licenciement pour inaptitude.

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente après la migraine. Le nombre de personnes touchées par cette maladie s'élève à presque 600 000 en France, et environ 50 millions dans le monde. La composante mystique de l'épilepsie est encore fortement ancrée dans les esprits, malgré les progrès dans le domaine scientifique. Ces recherches ont mis en avant les troubles neurologiques responsables de la maladie épileptique : un dérèglement entre les systèmes inhibiteur et excitateur dans le système nerveux central. Les crises épileptiques peuvent être divisées en deux catégories : les crises partielles et les crises généralisées. La classification en syndromes grâce aux types de crise et à leur symptomatologie a permis une meilleure prise en charge des patients. La majorité des épilepsies est dite idiopathique, soit sans cause connue. Mais on note également des étiologies symptomatiques, ou cryptogéniques. Le diagnostic de l'épilepsie se déroule d'abord par un interrogatoire du patient et de ses proches afin de définir les symptômes des crises, les circonstances d'apparition ou la durée de crises. Il en découle ensuite des examens complémentaires comme les EEG afin d'obtenir un tracé représentant l'activité électrique du cerveau.

Une fois le diagnostic posé et le syndrome associé, le neurologue pourra mettre en place un traitement médicamenteux. De nombreuses molécules antiépileptiques sont disponibles sur le marché, différentes selon leur mode d'action, leur mode d'administration et autres. La mise en route d'un médicament se fait progressivement, selon un schéma posologique précis, afin de minimiser les effets indésirables et donc maintenir une bonne observance. La monothérapie est la première étape, mais des bithérapies peuvent être mise en place en fonction de l'efficacité sur la fréquence des crises. Cependant, presque 30% des patients épileptiques ne répondent pas au traitement, c'est ce qu'on appelle une épilepsie pharmacorésistante. Pour ces patients, une orientation vers la chirurgie peut être envisagée après une concertation pluridisciplinaire et un bilan préchirurgical.

Nous avons mené une étude sur un antiépileptique en particulier : l'eslicarbazépine (Zebinix®). Cette molécule commercialisée depuis 2009 fait partie de la même famille que la carbamazépine (Tegretol®) et l'oxcarbazépine (Trileptal®). Nous avons étudié l'intérêt d'introduire cet antiépileptique chez des patients ayant déjà été traité avec l'une ou l'autre de ces molécules cousines. Notre étude rétrospective d'une durée d'un an repose sur le suivi de 81 patients du service de neurophysiologie de l'hôpital Salengro de Lille. Nous avons alors classé les

patients en 4 groupes, en fonction des traitements antérieurs au Zebinix® à savoir : les groupes TEGRETOL, TRILEPTAL, TT et ZERO. Nous avons analysé différents points importants afin de mieux comprendre les effets positifs, ou négatifs, de l'introduction de cette molécule : la fréquence des crises d'épilepsie, les effets indésirables, et donc les taux de rétention. L'analyse de ces critères et la comparaison aux études déjà réalisées dans la littérature nous a permis de conclure que le Zebinix® apporte un bénéfice mineur pour les patients ayant déjà eu du Tegretol® : les crises sont diminuées par rapport aux autres patients, et les effets indésirables sont moins présents que chez les patients naïfs à cette classe thérapeutique. Cependant pour les autres groupes de patients, cette molécule apparentée à la carbamazépine n'apporte aucun progrès dans la thérapeutique antiépileptique.

L'introduction d'un nouveau traitement comme le Zebinix® a mobilisé de nombreux acteurs : le neurologue (prescripteur), le patient (consommateur qui change de traitement), le pharmacien (dispensation associant conseils pratiques et suivis), le médecin traitant (prescripteur qui prend le relais du neurologue) et la famille (accompagnement du patient dans sa vie de tous les jours). En effet, le pharmacien a plusieurs rôles auprès du patient : les conseils sur son traitement, la gestion des effets indésirables, l'observance, mais aussi l'écoute du patient pour répondre à ses craintes et ses questionnements sur la maladie ou ses traitements. Le pharmacien est un maillon central dans toute cette chaîne d'éducation thérapeutique qui peut parfois paraître compliquée pour le patient. De nombreuses associations de patients, de famille et de professionnels de santé existent pour aider les patients dans leurs démarches et apporter une aide psychologique. Tout est mis en œuvre pour que le patient et sa famille puissent accepter cette maladie, la comprendre et la gérer au mieux.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Epilepsie France <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/en-quelques-mots.html> [Consulté le 18/04/2017]
- 2 Epilepsie : Histoire, nombres. Musée allemand de l'épilepsie, Schneble. http://www.epilepsiemuseum.de/alt/body_historfr.html [Consulté le 18/04/2017]
- 3 **Vincent Guy**. Histoire générale de l'Epilepsie, de ses traitements et des découvertes sur le système nerveux central de la préhistoire jusqu'à nos jours. 2013. <http://thesesante.unp-tlse.fr/289/1/2013TOU32086.pdf> [Consulté le 18/04/2017]
- 4 **Eloïse Lalanne-Azidrou**. Influence du cycle lunaire sur les crises d'épilepsie. Médecine humaine et pathologie. 2015. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01248003/document> [Consulté le 18/04/2017]
- 5 OMS | Epilepsie : historique <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs168/fr/> [Consulté le 18/04/2017]
- 6 **Luyckx M**. Cours de Pharmacologie de 3ème année de Pharmacie. 2012.
- 7 Qu'est ce qui cause les crises d'épilepsie ? – AboutKidsHealth <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/AboutEpilepsy/AnOverviewofEpilepsy/Pages/What-Causes-Seizures.aspx> [Consulté le 25/05/2017]
- 8 **Annoni M**. Epilepsie : Principes physiologiques et conséquences cliniques. https://www.unifr.ch/neurology/assets/files/syllabus_course/F_Epilepsie_F.pdf [Consulté le 23/05/2017]
- 9 **Landré E, Aispace, Arpeije, BFE, Eole, FFRE, et al**. Epilepsies, guide à l'usage des patients et de leur entourage. Bash Editions Médicales. 2004. Pages 24-28.
- 10 Institut du cerveau et de la moelle épinière. Comprendre le cerveau et son fonctionnement <http://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/> [Consulté le 16/05/2017]
- 10 **V. Alvarez, M. Beucler, H. Borges, L. Tapparel**. 2004 L'épilepsie, immersion en communauté. http://www.dhsantementale.net/documents/immersion/04_r_epilepsie.pdf [Consulté le 18/04/2017]
- 11 **Mohamed EL Hassimi Cissé**. Mécanismes Neurobiologiques de l'Epilepsie. <https://fr.scribd.com/doc/117537319/Mecanismes-Neurobiologiques-de-l-Epilepsie> [Consulté le 06/05/2017]
- 12 Image Synapse Glutamate http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_01/a_01_m/a_01_m_ana/a_01_m_ana_1a.jpg [Consulté le 17/06/2017]
- 13 **Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross H, van Emde W, et al**. Révision Terminologique et Conceptuelle de l'organisation des crises épileptiques et des épilepsies : Rapport de la Commission de ILAE sur la Classification et la Terminologie, 2005–2009. French-

Berg 2010. <http://209.18.71.142/Visitors/Centre/ctf/documents/Frenchtranslation2010.pdf>
[Consulté le 25/05/2017]

14 Ichai C, Guérin JP, Grimaud D. État de mal épileptique chez l'adulte. Réanimation et Urgence 1996 : 573–593.

15 AboutKidsHealth Absences épileptiques
<http://www.aboutkidshealth.ca/fr/resourcecentres/epilepsy/understandingepilepsydiagnosis/typesofseizures/pages/absence-seizures.aspx> [Consulté le 27/06/2017]

16 AboutKidsHealth Épilepsie atonique
<http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/UnderstandingEpilepsyDiagnosis/TypesofSeizures/Pages/Atonic-Seizures.aspx> [Consulté le 27/06/2017]

17 Landré E, Aispace, Arpeije, BFE, Eole, FFRE, et al. Epilepsies, guide à l'usage des patients et de leur entourage. Bash Editions Médicales. 2004. Pages 54-55 et 64-73.

18 A T Berg. Classification des épilepsies : actuelle et future EMC 17-044-C-60
[http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/AFECTIONS%20ENCEPHALE/epilepsie/\\$Classification%20des%20epilepsies%20EMC.pdf](http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/AFECTIONS%20ENCEPHALE/epilepsie/$Classification%20des%20epilepsies%20EMC.pdf) [Consulté le 25/05/2017]

19 Convulsions – État de mal épileptique <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/neuro/convulsions.pdf> [Consulté le 18/07/2017]

20 Dr Nicolas Engrand. Etats de mal épileptiques. DIU neuroréanimation 2010.
<http://www.anarlf.eu/medias/slideshows/fichiers/EME.pdf> [Consulté le 18/07/2017]

21 Image syndromes épileptiques
<http://khaledsite.chez.com/residanat/cours/images/syndromes.JPG> [Consulté le 01/07/2017]

22 Lemahafaka. Terminologie sur l'EEG <http://slideplayer.fr/slide/10400225/> [Consulté le 24/07/2017]

23 Derambure P. Quel bilan complémentaire réaliser devant une épilepsie ? La Presse Médicale 2011 ;40(3) :265-70.

24 Velly L, Pellegrini L, Bruder N. Que doit savoir l'anesthésiste-réanimateur sur l'EEG. 52e congrès national d'anesthésie et de réanimation à Marseille 2010. 2010 :32.

25 Gourfinkel-An I. Aspects génétiques des épilepsies. 2009. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/207595/resultatrecherche/1> [Consulté le 01/08/2017]

26 Rodrigo S, Oppenheim C, Leclerc X, Soto-Ares G, Pruvo J-P, Meder J-F. IRM morphologique des épilepsies partielles de l'adulte. Neurochirurgie 2008 ;54(3) : 191-6.

27 Figure Tomographie d'émission monophotonique ictiale <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S002837700800026X-gr2.jpg> [Consulté le 14/08/2017]

28 Ghorbel M, Ketata S, Boudawara MZ, Mhiri C. Cavernomes et épilepsie
<http://www.rmnsi.info/document.php?id=467> [Consulté le 25/07/2017]

- 29 Kaminska A, Plouin P.** Apport de l'EEG dans le diagnostic et le suivi des épilepsies de l'enfant. Médecine thérapeutique / Pédiatrie 2006 ; 9(5):279-92.
- 30 Landré E, Aispace, Arpeije, BFE, Eole, FFRE, et al.** Epilepsies, guide à l'usage des patients et de leur entourage. Bash Editions Médicales. 2004, p54-54 ; 64-73.
- 31 Claude Comtat.** Imagerie moléculaire entomographie par émission de positons. <http://sfp.in2p3.fr/expo/Conf2008/Vivant/Comtat.pdf> [Consulté le 14/08/2017]
- 32 Anita Dubuc.** L'ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME. Service de neurophysiologie du Pr Weber. Rouen. http://flaubert-lyc.spip.ac-rouen.fr/IMG/pdf/L_ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME.pdf [Consulté le 18/07/2017]
- 33 B.Borner, V.Starkenmann.** L'épilepsie, des croyances populaires à la réalité de la pathologie. 2012
http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2011_2012/rapports/Rapport_epilepsie.pdf [Consulté le 18/04/2017]
- 34 Gérard Morvan et al.** Principe de l'IRM. <http://www.centre-radiologie-paris.com/publications/10.pdf> [Consulté le 25/07/2017]
- 35 Pr Jean Perret et al.** Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Recommandation de bonne pratique. Société française de neurologie. 2014
http://www.sfm.org/upload/consensus/rbp_epilepsie_premiere_crise_adulte.pdf [Consulté le 31/07/2017]
- 36** Recommandations françaises (LFCE, SNCLF) sur l'EEG (2015) https://secteur-sante.univ-grenoble-alpes.fr/system/files/Sante/Communication/CMJ/cmj_2014_2015/presentation_l_vercueil2015.pdf [Consulté le 24/07/2017]
- 37** eVIDAL Epilepsie de l'adulte. <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1679> [Consulté le 03/08/2017]
- 38 Rougier A.** Chirurgie de l'épilepsie. 2009 :8.
- 39 Adam C, Baulac M, Dupont S.** Epilepsies : stratégies thérapeutiques chez l'adulte. John Libbey Eurotext ; 2002
- 40 Netgen.** Chirurgie de l'épilepsie : l'approche curative
<https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-247/Chirurgie-de-l-epilepsie-l-approche-curative> [Consulté le 03/10/2017]
- 41** Figure 21 Lobectomie gauche. http://www.academie-medecine.fr/images/publications/2011/1/2011.1.pdf-45_1.jpg [Consulté le 03/10/2017]
- 42** Meddispar – DEPAKINE. [http://www.meddispar.fr/Medicaments/DEPAKINE-500-T-40/\(type\)/name/\(value\)/depakine/\(cip\)/3400931922766#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/DEPAKINE-500-T-40/(type)/name/(value)/depakine/(cip)/3400931922766#nav-buttons) [Consulté le 15/08/2017]

43 Meddispar – RIVOTRIL. [http://www.meddispar.fr/Medicaments/RIVOTRIL-2.5-B-1/\(type\)/name/\(value\)/rivotril/\(cip\)/3400931705246#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/RIVOTRIL-2.5-B-1/(type)/name/(value)/rivotril/(cip)/3400931705246#nav-buttons) [Consulté le 29/08/2017]

44 Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Conférence de consensus. 3 et 4 mars 2014. Maison de l'Unesco. Paris. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies_long.pdf [Consulté le 03/08/2017]

45 Figure Stimulateur vagal. <http://en.eu.livanova.cyberonics.com/sites/default/files/aspiresr-how-it-works.jpg> [Consulté le 03/10/2017]

46 VIDAL Monographie des antiépileptiques de 1^{ère}, 2^{ème} et nouvelle génération, et des benzodiazépines utilisées dans l'épilepsie.

47 Gama H, Vieira M, Costa R, Graça J, Magalhães LM, Soares-da-Silva P. Safety Profile of Eslicarbazepine Acetate as Add-On Therapy in Adults with Refractory Focal-Onset Seizures: From Clinical Studies to 6 Years of Post-Marketing Experience. Drug Safety [En ligne] 2017. <http://link.springer.com/10.1007/s40264-017-0576-4> [Consulté le 07/10/2017]

48 Holtkamp M, McMurray R, Bagul M, Sousa R, Kockelmann E. Real-world data on eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy. Acta Neurol Scand 2016 ; 134(1):76-82.

49 Rocamora R. A review of the efficacy and safety of eslicarbazepine acetate in the management of partial-onset seizures. Ther Adv Neurol Disord 2015 ; 8(4):178-86.

50 Correia FD, Freitas J, Magalhães R, Lopes J, Ramalheira J, Lopes-Lima J, et al. Two-year follow-up with eslicarbazepine acetate: a consecutive, retrospective, observational study. Epilepsy Research 2014 ;108(8) :1399-405.

51 Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. Epilepsy Research 2010 ; 89(2-3) : 278-85.

52 RCP du Zebinix http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000988/WC500047225.pdf [Consulté le 15/08/2017]

54 A. Gil-Nagel, J. Lopes-Lima, L. Almeida, J. Maia, P. Soares-da-Silva. Efficacy and safety of 800 and 1 200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2009 : 120 : 281–287.

55 Dozières-Puyravel B, Auvin S. Régime cétoène dans les épilepsies de l'enfant. Pratique Neurologique - FMC 2017 ; 8(3):132-43.

56 Prévost-Morgant M, Petit J, Grisoni F, André-Obadia N, Auvin S, Derambure P. Un référentiel national pour l'éducation thérapeutique des patients atteints d'épilepsie(s), enfants et adultes. Revue Neurologique 2014 ; 170(8):497-507.

57 Dupont S. La Lettre du Neurologue. 2005 ; IX(2):1-2. Facteurs favorisants des crises d'épilepsie : rôle du tabac <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/10474.pdf> [Consulté le 16/10/2017]).

58 Accord national sur la délivrance des génériques et avenants

<https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/accord-national-delivrance-generiques-avenants> [Consulté le 13/10/2017]

59 Christine BARLET, Laure MAZZOLA. Les professions réglementées. 2016

<http://www.lfce.fr/attachment/691886/> [Consulté le 16/10/2017]

60 Elvire ALBERGE, Cécile SABOURDY, Barbara CHARBOTEL. Parler de son épilepsie dans le monde du travail : A qui ? Pourquoi ? Et comment ? 2016

<http://www.lfce.fr/attachment/691875/> [Consulté le 16/10/2017]

61 Lettre aux professionnels de santé : Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie. Afssaps. Juillet 2008

<http://ansm.sante.fr/content/download/13514/164320/version/1/file/ddl-antiepileptiques-072008-pharmacien.pdf> [Consulté le 13/10/2017]

62 Gastaut H. Classification of status epilepticus. In : Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ eds. Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment (Advances in Neurology, vol 34). New York : Raven Press 1983 : 83-92

63 Thomas P. Classification, formes cliniques et diagnostic des états de mal épileptiques de l'adulte. Réan Urg 1995 ; 4 : 401-12

64 Journal officiel de la République française - N° 301 du 29 décembre 2015. Arrêté du 18 décembre 2015 modifiant l'arrêté du 21 décembre 2005 fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée.

https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000031703937 [Consulté le 16/10/2017]

65 Bouric G, Beaumont M. L'éducation thérapeutique du patient atteint de BPCO en réhabilitation respiratoire : Therapeutic patient education suffering chronic obstructive pulmonary disease in respiratory rehabilitation. Kinésithérapie, la revue 2012;12(121):13-19.

66 J. Roger et al. Épilepsies 1990 ; 2 : 183-197.

67 Le Moniteur des pharmacie N°3021 cahier 2 du 1^{er} mars 2014, page 11.

68 Exemple de carte de personne épileptique. Disponible sur <https://goo.gl/images/ywpyYi>

69 Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie (FFRE) <http://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/quest-ce-que-cest/> [Consulté le 20/01/18]

70 HAS Avis de la Commission de la Transparence du 22 septembre 2010. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/zebinix_-_ct-8152.pdf [Consulté le 12/02/18]

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des syndromes épileptiques ⁶⁶

Syndromes en relation avec une localisation
<i>Idiopathiques</i>
Épilepsie bénigne de l'enfant avec pointes centrotemporales Épilepsie de l'enfant avec paroxysmes occipitaux Épilepsie primaire de la lecture
<i>Symptomatiques</i>
Épilepsie selon le foyer (temporal, frontal, occipital, pariétal) ou liée à une agression cérébrale Épilepsie partielle continue progressive chronique de l'enfant (syndrome de Kojewnikow) Syndrome caractérisé par des crises provoquées par des modes de déclenchements spécifiques
<i>Cryptogéniques</i>
Épilepsie selon le foyer (temporal, frontal, occipital, pariétal) mais sans évidence d'une agression cérébrale
Épilepsies généralisées
<i>Idiopathiques</i>
Convulsions néonatales familiales bénignes Convulsions néonatales bénignes Épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson Épilepsie-absence de l'enfant Épilepsie-absence juvénile Épilepsie myoclonique juvénile Épilepsie avec crise grand-mal du réveil Autres épilepsies généralisées idiopathiques non définies ci-dessus Épilepsies avec crises réflexes
<i>Cryptogéniques ou symptomatiques</i>
Syndrome de West (spasmes infantile) Syndrome de Lennox-Gastaut Épilepsies avec des crises myoclonooastatiques Épilepsies avec absences myocloniques
<i>Symptomatiques</i>
Étiologie non spécifique - Encéphalopathie myoclonique précoce - Encéphalopathie épileptique infantile précoce avec suppression burst - Autres épilepsies généralisées symptomatiques non définies ci-dessus Étiologie spécifique - ici se trouvent les maladies spécifiques compliquées par les crises
Épilepsies dont la nature (focale ou généralisée) reste indéterminée
<i>Avec des signes généralisés et partiels</i>
Crises néonatales Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson Épilepsies avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent Épilepsie-aphasie acquise (syndromes de Landau-Kleffner)

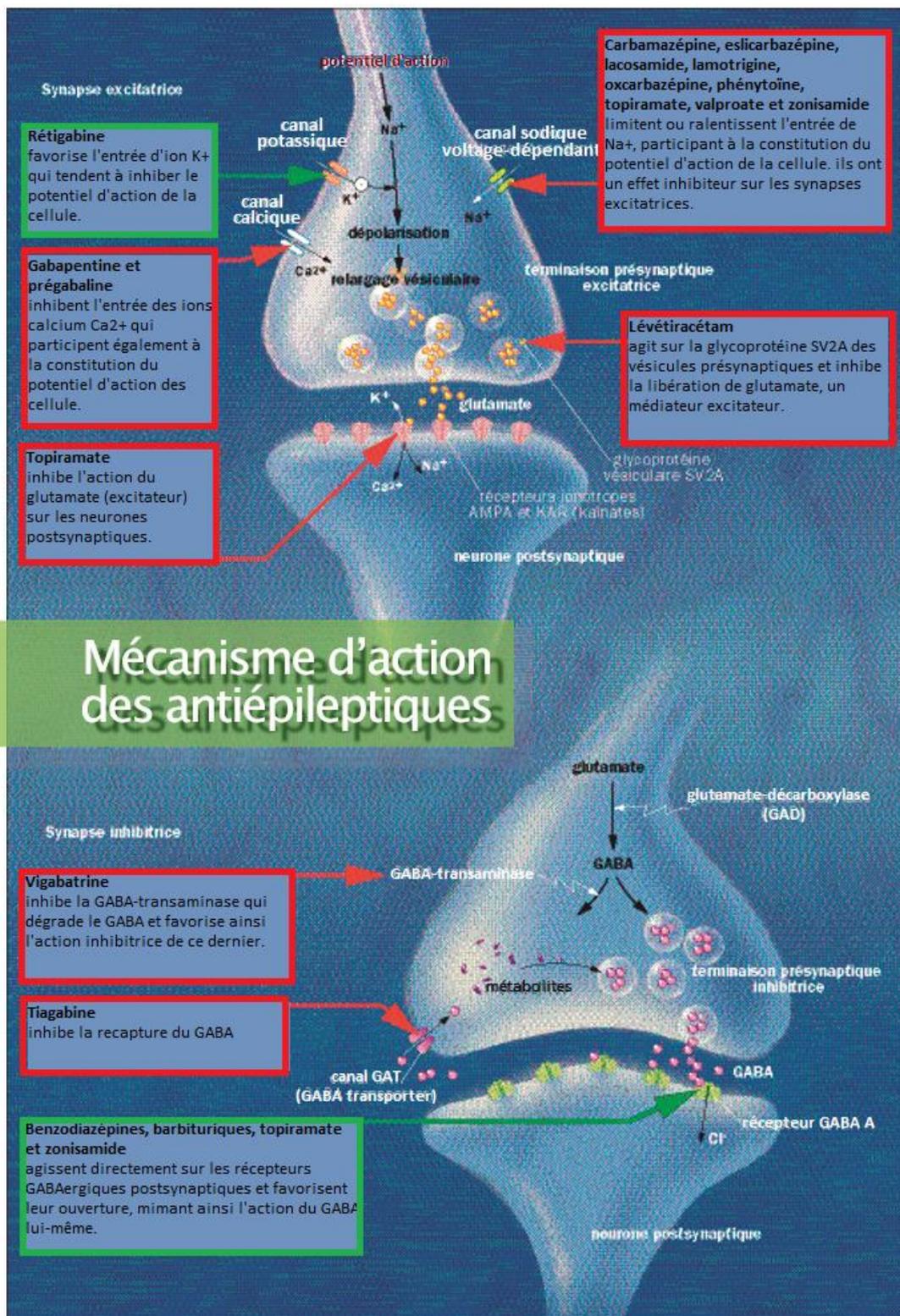
Autres épilepsies indéterminées non définies ci-dessus
<i>Sans signe univoque, partiel ou généralisé</i> - les cas présentant les crises généralisées tonico-cloniques sans autres éléments cliniques ou électroencéphalographiques ne permettent pas de dépister la nature des crises.
Syndromes spéciaux
<i>Crises en relation avec une situation particulière (provoquées)</i>
Convulsions fébriles Autres crises provoquées
<i>Crises isolées ou état de mal isolé</i>

Annexe 2 : Classification des états de mal épileptiques (EME) basée sur la classification des crises épileptiques (d'après Gastaut).⁶²

États de mal généralisés
État d'absence (« petit mal status », EME généralisé à expression confusionnelle)
EME myoclonique
EME clonique
EME tonique
EME généralisé tonico-clinique
EME atonique
États de mal partiels
EME partiel simple (EMPS) : sans altération de la conscience
EMS somatomoteur
EMS somatosensitif, sensoriel
EMS végétatif
EMS à symptomatologie psychique
EME partiel complexe avec altération de la conscience
EME partiel secondairement généralisé
États de mal non classés

Annexe 3 : Classification opératoire des états de mal épileptiques en fonction des problèmes de diagnostic positif et de pronostic immédiat (d'après Thomas).⁶³

<i>P= partiel, G= généralisé, SG= secondairement généralisé</i>		Problèmes diagnostiques	Problèmes pronostiques
États de mal convulsifs (G, P, PSG)	EME tonico-clonique généralisé d'emblée (G)	-	+++
	EME tonico-clonique secondairement généralisé (PSG)	-	+++
	EM partiel somato-moteur, avec ou sans marche jacksonienne (P)	-	++
	EM tonique (G)	+/-	+++
	EM myoclonique (G)	+/-	-
	Syndrome de Kojewnikow (épilepsie partielle continue)	+	-
Etats de mal non convulsifs (G, P)	EMNC non confusionnels (sans altération de la conscience)		
	- EME partiels simples (P) (somatosensitifs, visuels, aphasiques, etc.)	+++	-
	EMNC confusionnelles (avec altération de la conscience)		
	- Etats d'absence (G)	+++	-
	- EM partiel complexe temporal (P)	+++	++
- EM partiel complexe frontal (P)	+++	?	
Etat de mal subclinique larvé (G)		+++	+++



CLAIRE WITT-DIEULLAINE

PROTOCOLE ZEBINIX

Nom du médecin :

Nom / Prénom :

Date de naissance :

Poids :

Sexe : Masculin Féminin

Ethnie : Caucasien Asiatique Africain

Epilepsie partielle : temporale frontale autres droite
 occipitale pariétale gauche

Etiologie : symptomatique cryptogénique

AVANT L'INSTAURATION DU ZEBINIX®

Fréquence des crises sur les 3 mois précédents :

-

Motifs du changement de traitement :

manque d'efficacité effets secondaires bithérapie de 1^{ère} intention

Remplacement de : A- TRILEPTAL® B- TEGRETOL® C- AUTRES

Type de remplacement : switch d'emblée progressif

Date de mise sous ZEBINIX® : à la dose cible :

Associé à :

-

-

-

PRISE ANTERIEURE DE TEGRETOL® / TRILEPTAL®

Le patient a-t-il déjà pris du TEGRETOL® ? oui non

Si oui, à quelle dose maximale ?

Efficacité du TEGRETOL® : bonne nulle partielle NSP

Présence d'effets indésirables : oui non NSP

-

-

-

Le patient a-t-il déjà pris du TRILEPTAL® ? oui non

Si oui, à quelle dose maximale ?

Efficacité du TRILEPTAL® : bonne nulle partielle NSP

Présence d'effets indésirables : oui non NSP

-

-

-

APRES L'INSTAURATION DU ZEBINIX®

*soit une diminution d'au moins 50% des crises

Suivi à 3 mois date :

Compliance : bonne (>90%) mauvaise (<90%)

Fréquence des crises : diminuée* stable augmentée

Présence d'effets indésirables dus au ZEBINIX® : oui non

-
-
-

Changement de dose/arrêt du ZEBINIX® et motifs :

-
-
-

Suivi à 6 mois date :

Compliance : bonne (>90%) mauvaise (<90%)

Fréquence des crises : diminuée* stables augmentée

Présence d'effets indésirables dus au ZEBINIX® : oui non

-
-
-

Changement de dose/arrêt du ZEBINIX® et motifs :

-
-
-

Suivi à 1 an date :

Compliance : bonne (>90%) mauvaise (<90%)

Fréquence des crises : diminuée* stable augmentée

Présence d'effets indésirables dus au ZEBINIX® : oui non

-
-
-

Changement de dose/arrêt du ZEBINIX® et motifs :

-
-
-

Annexe 6 : Evolution des effets indésirables chez les 4 groupes TEGRETOL, TRILEPTAL, TT et ZERO

Les patients « significatifs » sont surlignés en jaune (ceux retenus pour notre étude statistique)

Les cases vides signifient une absence de donnée sur le patient.

Groupe TEGRETOL (n=13)	Etat de base	Sous Tegretol®	3 mois	6 mois	1 an
patient 12	1	3	1	4	
patient 15	1		1	1	1
patient 17	1	1			
patient 35	1	2		1	1
patient 39	1			1	
patient 41	1		1	1	1
patient 43	1	2	1	1	1
patient 53	1	1		1	1
patient 62	1	1	2	2	1
patient 69	1	1			1
patient 78	1	2	2		1
patient 79	1		2		
patient 80	1	3		1	

Groupe TRILEPTAL (n=32)	Etat de base	Sous Trileptal®	3 mois	6 mois	1 an
patient 4	1	2	1		
patient 5	1	1		1	
patient 6	1	3	1	3	1
patient 7	1	1	1		
patient 8	1	2	1		
patient 10	1	1			
patient 11	1	1		1	
patient 13	1	1	1	1	1
patient 14	1			1	1
patient 18	1	2	1	2	
patient 19	1	2	1		
patient 20	1	1			1
patient 21	1	1		1	
patient 23	1	1			
patient 23	1	1	1	1	
patient 30	1	1		1	
patient 31	1	2		1	1
patient 34	1	1	1	1	2
patient 37	1	2	1	1	
patient 38	1	2	1		
patient 40	1	1		2	
patient 46	1	3		1	1
patient 47	1	1	1	1	1
patient 50	1	2	1		
patient 54	1	1	3		
patient 56	1	2	1	1	1
patient 57	1	2	3		
patient 63	1	1	1	1	1
patient 65	1		1		
patient 67	1		1		1
patient 74	1	2	2	1	1

Groupe TT (n=26)	Etat de base	Sous Tegretol®	Sous Trileptal®	3 mois	6 mois
patient 9	1	3	4	1	2
patient 16	1	2	2	1	1
patient 21	1	2		4	1
patient 22	1	2	4	1	
patient 28	1		2	1	1
patient 29	1	1	1	1	1
patient 33	1	1	1		1
patient 36	1	2	3		
patient 45	1		3	4	
patient 48	1		1	1	
patient 51	1	1	2	1	
patient 52	1	4	1		2
patient 55	1		2		2
patient 58	1	2	4	1	1
patient 59	1	1	1		1
patient 61	1				1
patient 64	1		2		1
patient 66	1	1	1		1
patient 68	1	2		1	1
patient 71	1	1	3	1	1
patient 72	1		1	1	
patient 73	1	1	1		1
patient 75	1	3	3	1	1
patient 77	1	2	4	2	
patient 81	1	1	1		1
patient 82	1		2		1

Groupe ZERO (n=10)	Etat de base	3 mois	6 mois	1 an
patient 25	1	1	1	
patient 26	1	2		
patient 32	1			1
patient 42	1	3		
patient 44	1	3	1	2
patient 49	1		1	1
patient 60	1		3	1
patient 70	1	2	1	1
patient 76	1			1
patient 83	1	1	1	1

0 = pas d'EI en plus
+1 = 1 EI en plus
+2 = 2 EI en plus
+3 = 3 EI ou + en plus

Annexe 8 : Exemple de carte de personne épileptique ⁶⁸

<p>CONSEILS FACE À UNE CRISE D'ÉPILEPSIE</p> <p><i>Ce qu'il faut faire :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Dégagez l'espace autour de moi• Protégez ma tête (coussin ou vêtement replié sous la tête)• Desserrez mes vêtements (col, ceinture)• Éventuellement, enlevez mes lunettes• Dès que possible, m'allonger sur le côté• Attendre mon retour à la conscience• Avertir les secours (15 ou 18) si la crise se prolonge plus de 5 min. <p><i>Ce qu'il ne faut pas faire :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Ne me déplacez pas pendant la crise si ce n'est pas indispensable• N'entravez pas mes mouvements• Ne mettez rien dans ma bouche• Ne me donnez rien à boire	 <p>PERSONNE ÉPILEPTIQUE</p> <p>Antenne Régionale</p> <div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div> <p>En cas de perte de connaissance, NE PANIQUEZ PAS !</p> <p><i>Conseils au dos...</i></p>
<p>IDENTITÉ DU PORTEUR</p> <ul style="list-style-type: none">● Nom, prénom : _____● Né(e) le _____ à _____● Adresse : _____ <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Date : _____</p>	<p>IDENTITÉ DU MÉDECIN À CONTACTER SI NÉCESSAIRE</p> <ul style="list-style-type: none">● Docteur : _____● Établissement : _____● Tél. : _____● Adresse : _____ <p>_____</p> <p>_____</p> <p>COORDONNÉES DE LA PERSONNE À JOINDRE SI NÉCESSAIRE</p> <ul style="list-style-type: none">● Nom, prénom : _____● Tél. : pers. : _____ Tél. : prof. : _____● Adresse : _____ <p>_____</p> <p>_____</p>

Annexe 9 : Arrêté du 18 décembre 2015 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.⁶⁴

<p>4.6. Épilepsie : Les crises d'épilepsie ou autres perturbations brutales de l'état de conscience constituent un danger grave pour la sécurité routière lorsqu'elles surviennent lors de la conduite d'un véhicule à moteur. Une personne est considérée comme épileptique lorsqu'elle subit deux crises d'épilepsie ou plus en moins de cinq ans. Une crise d'épilepsie provoquée est définie comme une crise déclenchée par un facteur causal identifiable qui peut être évité. Une personne qui est victime d'une crise initiale ou isolée ou d'une perte de conscience doit être dissuadée de prendre le volant. Un spécialiste doit produire un rapport mentionnant la durée de l'interdiction de conduite et le suivi requis. Il est extrêmement important que le syndrome épileptique spécifique et le type de crise de la personne concernée soient identifiés afin de pouvoir entreprendre une évaluation correcte de la sécurité de conduite de cette personne (y compris du risque de nouvelles crises) et de pouvoir mettre en place le traitement.</p>	<p>4.6.1 Le permis de conduire d'un conducteur du groupe 1 considéré comme épileptique fait l'objet d'un contrôle médical périodique tant que le conducteur n'est pas resté cinq ans sans faire de crise. En revanche, après une période de cinq ans sans crise, la délivrance d'un permis de conduire sans limitation de durée de validité pour raison médicale, peut être envisagée. Si une personne souffre d'épilepsie, elle ne satisfait pas aux critères permettant d'obtenir un permis inconditionnel. Une notification est fournie à l'autorité délivrant les permis.</p> <p>4.6.2 Crise d'épilepsie provoquée : le candidat ayant été victime d'une crise d'épilepsie provoquée par un facteur causal identifiable qui est peu susceptible de se reproduire au volant peut être déclaré apte à la conduite cas par cas, après avis d'un neurologue : l'évaluation est faite, le cas échéant, conformément aux autres sections pertinentes de la présente annexe (relatives, par exemple, à l'alcool et à d'autres facteurs de morbidité).</p> <p>4.6.3 Première crise non provoquée ou crise unique : le candidat ayant été victime d'une première crise d'épilepsie non provoquée peut être déclaré apte à la conduite après une période de six mois sans aucune crise, à condition qu'un contrôle médical approprié ait été effectué. Les conducteurs dont les indicateurs pronostiques sont bons peuvent être autorisés à</p>
	<p>conduire plus tôt, c'est-à-dire avant l'expiration cette période de six mois, après un avis médical approprié.</p> <p>4.6.4 Autre perte de conscience : la perte de conscience doit être évaluée en fonction du risque de récurrence lors de la conduite.</p> <p>4.6.5 Épilepsie déclarée : les conducteurs ou candidats peuvent être déclarés aptes à la conduite après une année sans crise.</p> <p>4.6.6 Crises survenant exclusivement durant le sommeil : le candidat ou conducteur qui n'a des crises que pendant son sommeil peut être déclaré apte à la conduite si ce schéma de crises est observé durant une période ne pouvant être inférieure à la période sans crise requise pour l'épilepsie. Si le candidat ou conducteur est victime d'attaques/de crises lorsqu'il est éveillé, une période d'une année sans nouvelle crise est requise avant que le permis puisse être délivré (voir "épilepsie").</p> <p>4.6.7 Crises sans effet sur la conscience ou la capacité d'action : le candidat ou conducteur qui subit exclusivement des crises n'affectant pas sa conscience et ne causant pas d'incapacité fonctionnelle peut être déclaré apte à la conduite si ce schéma de crises est observé durant une période ne pouvant être inférieure à la période sans crise requise pour l'épilepsie. Si le candidat ou conducteur est victime d'attaques/de crises d'un autre genre, une période d'une année sans nouvelle crise est requise avant que le permis puisse être délivré (voir "épilepsie").</p> <p>4.6.8 Crises dues à une modification ou à l'arrêt du traitement antiépileptique ordonné par un médecin : il peut être recommandé au patient de ne pas conduire pendant six mois à compter de l'arrêt du traitement. Si, après une crise survenant alors que le traitement médicamenteux a été modifié ou arrêté sur avis du médecin, le traitement efficace précédemment suivi est réintroduit, le patient doit cesser de conduire pendant trois mois.</p> <p>4.6.9 Après une opération chirurgicale visant à soigner l'épilepsie: voir "Épilepsie".</p>



26 JAN. 2018

Rép: 3, rue du Professeur Leguense - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DELEPIERRE MARGAUX INE : 0901019866 V

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 24 01 2018 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : KANGIA Prénom : NICOLAS

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 26/01/18

Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : G. V. J. CHA Prénom : MICHEL

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 26/01/2018

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. DÉCAUDIN


NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2017/2018

Nom : DELEPIERRE

Prénom : Margaux

Titre du mémoire / thèse : Apport de l'eslicarbazépine (Zebinix®) dans la prise en charge thérapeutique des épilepsies partielles

Mots-clés : Epilepsie partielle – Traitements – Etude rétrospective – eslicarbazépine Zebinix® – carbamazépine Tegretol® – oxcarbazépine Trileptal® – Rôle du pharmacien – Education thérapeutique

Résumé

L'épilepsie est une maladie neurologique très fréquente qui touche presque 600 000 personnes en France. Une fois le diagnostic posé, le neurologue dispose de nombreuses molécules antiépileptiques afin de diminuer ou de supprimer le nombre de crises d'épilepsie.

Nous avons mené une étude sur un antiépileptique en particulier l'eslicarbazépine (ZEBINIX®), afin de préciser l'intérêt d'introduire cette molécule chez des patients ayant déjà été traités avec une ou plusieurs molécules de cette même classe thérapeutique comme la carbamazépine (TEGRETOL®) et l'oxcarbazépine (TRILEPTAL®). Cette étude rétrospective d'une durée d'un an repose sur le suivi de 81 patients du service de neurophysiologie de l'hôpital Salengro de Lille. Les patients ont été répartis en fonction de leurs traitements antérieurs à savoir : groupes TEGRETOL, TRILEPTAL, TT et ZERO. Nous avons analysé la fréquence des crises d'épilepsie, les effets indésirables, et les taux de rétention des 4 groupes suite à l'introduction de l'eslicarbazépine. L'analyse de ces critères et la comparaison avec les résultats des études de la littérature nous a permis de conclure que le Zebinix® apporte un bénéfice mineur (efficacité et tolérance) pour les patients ayant déjà été traités par du Tegretol® (groupe TEGRETOL). Cependant, cette molécule n'apporte aucune amélioration pour les autres groupes de patients.

L'introduction d'un nouveau médicament mobilise de nombreux acteurs : neurologue, patient, pharmacien, médecin traitant et famille. Le pharmacien, de par son rôle auprès du patient (écoute, conseils, orientation...), contribue à la compréhension et à l'acceptabilité de la maladie par le patient et sa famille, ce qui permet une bonne prise en charge.

Membres du jury :

Président : M. Michel LUYCKX, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille ; Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Denain

Assesseurs : M. Nicolas KAMBIA, Maître de Conférences en Pharmacologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. Monsieur Stéphane DEWAILLY, Pharmacien titulaire à Tourcoing.