

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 21 juin 2019
Par Melle FOULON Valentine**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

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

**CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS TRAITÉS PAR
ANTIÉPILEPTIQUES A POSOLOGIE INFÉRIEURE À CELLE DU RCP
DANS L'ÉPILEPSIE PARTIELLE : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHU
DE LILLE**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Docteur Nicolas SIMON

Maitre de Conférences des Universités, Faculté de pharmacie de Lille
Pharmacien, praticien hospitalier, CHU de Lille

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Fanny MOREAU

Pharmacien, praticien hospitalier, CHU de Lille

Monsieur le Docteur Guillaume BAILLE

Neurologue, chef de clinique universitaire-assistant hospitalier, CHU de Lille

Asseseurs :

Madame le Docteur Sophie LIABEUF

Maitre de Conférences des Universités, Faculté de pharmacie d'Amiens
Pharmacien, praticien hospitalier, CHU d'Amiens



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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

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.	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
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
M.	DHIFLI	Wajdi	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
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 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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



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

A Monsieur le Docteur Nicolas SIMON,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Fanny MOREAU,

Je tiens à te remercier pour ta confiance dans l'élaboration de ce travail de thèse, pour ta disponibilité, ton écoute et tes conseils. Je te remercie également d'avoir rendu mon premier semestre d'internat si enrichissant et épanouissant.

A Monsieur le Docteur Guillaume BAILLE,

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour votre accompagnement tout au long de ce travail, votre disponibilité, votre réactivité et vos précieux conseils.

A Madame le Docteur Sophie LIABEUF,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury de thèse. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Madame Claire PINÇON,

Je vous remercie pour l'aide et le temps consacrés à l'analyse des résultats de cette thèse.

A l'ensemble des pharmaciens que j'ai eu la chance de côtoyer au cours de mon internat,

Pour votre accueil, votre pédagogie, et votre bonne humeur.

A l'ensemble de mes co-internes,

Pour tous les bons moments.

A ma famille et belle-famille,

Pour votre soutien et votre présence avec Martin, nous avons la chance de vous avoir. Une mention spéciale aux mamies pour qui les résultats scolaires ont toujours été très importants, j'espère vous rendre fières aujourd'hui.

A mes amis,

Pour ce que vous êtes !

A Aurélien,

Pour ta présence sans faille et pour tout ton amour depuis toutes ces années, et pour encore très longtemps !

A Martin,

Pour tout le bonheur que tu nous apportes au quotidien. Tu es notre plus belle réussite !

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ANNEXES	10
INTRODUCTION	11
I) GÉNÉRALITÉS SUR L'ÉPILEPSIE	12
1) DEFINITIONS DE L'ÉPILEPSIE ET DES CRISES	12
2) ÉPIDEMIOLOGIE	12
3) CLASSIFICATIONS ET DEFINITIONS	14
4) ÉTIOLOGIES DES EPILEPSIES	16
5) LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE PAR LES ANTIEPILEPTIQUES	17
II) LES ANTIÉPILEPTIQUES DE L'ÉTUDE	21
1) ÉTUDE DES CONSOMMATIONS DES ANTIEPILEPTIQUES AU CHU DE LILLE	21
2) LA LAMOTRIGINE	22
3) LE LEVETIRACETAM	24
4) LE LACOSAMIDE	26
5) OBJECTIFS DE L'ETUDE	27
III) MATÉRIEL ET MÉTHODES	28
1) TYPE D'ETUDE	28
2) SELECTION DES PATIENTS	28
3) RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES	29
4) PRECISIONS SUR LE RECUEIL DES DONNEES	31
IV) RÉSULTATS	33
1) INCLUSIONS/NON INCLUSIONS	33
2) CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE	34
3) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRAITES PAR DES POSOLOGIES INFERIEURES AU RCP	36
4) COMPARAISON DES PATIENTS TRAITES A FAIBLE POSOLOGIE PAR RAPPORT A CEUX TRAITES AVEC DES POSOLOGIES RECOMMANDEES DANS LE RCP	42
V) DISCUSSION	45
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE	59

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVC : Accident vasculaire cérébral

CHU : Centre hospitalier universitaire

CKD-epi : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

DCI : Dénomination commune internationale

DME : Dose minimale efficace

EEG : Électroencéphalogramme

F : Femme

GABA : Acide gamma aminobutyrique

H : Homme

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LAC : Lacosamide

LAM : Lamotrigine

LICE : Ligue internationale contre l'épilepsie

LEV : Lévétiracétam

OR : Odds Ratio

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge, KJ. WERHAHN, <i>Epilepsy in the Elderly</i> (9).....	13
Figure 2 : Classification des épilepsies selon la LICE (17).....	14
Figure 3 : Classification des types de crises d'épilepsie selon la LICE – Version basique (18).....	15
Figure 4 : Cibles d'action des antiépileptiques, <i>Antiepileptic drug effects on mood and behavior : molecular targets</i> (33).....	18
Figure 5 : Consommation des antiépileptiques possédant une AMM dans le traitement des épilepsies partielles tous services confondus (hors services pédiatriques) sur l'année 2018 au CHU de Lille.....	21
Figure 6 : Diagramme de flux.....	33
Figure 7 : Motifs de non inclusion dans l'étude.....	34
Figure 8 : Répartition des molécules prescrites dans la population générale.....	36
Figure 9 : Répartition des patients par tranche d'âge.....	37
Figure 10 : Répartition des patients selon le stade de l'insuffisance rénale.....	37
Figure 11 : Répartition des patients selon le type de pathologies neurologiques chroniques.....	38
Figure 12 : Répartition des antiépileptiques chez les patients traités par de faibles posologies.....	40
Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la ligne de traitement.....	40
Figure 14 : Répartition des patients par classe d'âge et par groupe.....	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des antiépileptiques, classés par année de première commercialisation, possédant une AMM dans le traitement des épilepsies partielles.....	19
Tableau II : Recommandations posologiques issues du RCP de la lamotrigine (45).....	23
Tableau III: Recommandations posologiques issues du RCP du lévétiracétam.....	25
Tableau IV: Recommandations posologiques issues du RCP du lacosamide.....	27
Tableau V : Posologies prescrites par molécule dans le groupe 1 (patients traités aux posologies d'entretien recommandées dans les RCP).....	30
Tableau VI: Posologies prescrites par molécule dans le groupe 2 (patients traités avec des posologies d'entretien inférieures à celles recommandées dans les RCP).....	30
Tableau VII : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....	35
Tableau VIII: Répartition des patients selon le stade de leur indice de masse corporelle.....	37
Tableau IX: Répartition des patients selon l'étiologie de l'épilepsie partielle.....	39
Tableau X : Récapitulatif des effets indésirables mentionnés dans les dossiers médicaux...	41
Tableau XI: Résultats de la comparaison en analyse univariée.....	42
Tableau XII: Facteurs associés à une diminution de dose mis en évidence par la réalisation d'un modèle multivarié.....	44
Tableau XIII : Caractéristiques des patients traités avec des posologies recommandées dans les RCP.....	58

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Recommandations de la prise en charge de l'épilepsie de l'adulte, Vidal reco, mise à jour le 16 avril 2019.....	54
Annexe 2: Les stades de l'insuffisance rénale (98).....	54
Annexe 3: Fiche de recueil.....	55
Annexe 4: Caractéristiques des patients traités avec des posologies recommandées dans les RCP (Tableau XIII).....	57

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie neurologique fréquente. Avec environ 600 000 personnes atteintes en France, elle se place au 3^{ème} rang des affections neurologiques, derrière la migraine et les démences (1).

Sa prévalence, son incidence, ses comorbidités mais aussi son impact sur la qualité de vie et sur la mortalité en font un problème de santé publique majeur (2–4) .

La prise en charge de l'épilepsie est complexe et repose principalement sur la prescription de médicaments antiépileptiques, dont l'arsenal est aujourd'hui varié. Les traitements vont avoir une action symptomatique avec pour but de prévenir la récurrence des crises tout en limitant la survenue d'effets indésirables (5).

En effet, la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse est essentielle pour une prise en charge optimale, que ce soit dans l'épilepsie ou dans d'autres pathologies.

Le manque de sélectivité des mécanismes d'action des antiépileptiques peut entraîner des effets indésirables, notamment au niveau neurologique avec un impact cognitif ou comportemental. De ce fait, la connaissance des profils de tolérance de chaque molécule est importante de manière à prescrire la molécule antiépileptique ayant la meilleure balance efficacité/risques en fonction du terrain du patient (5).

D'autre part, une des approches permettant de limiter les effets indésirables est la prescription des antiépileptiques avec une dose minimale efficace (5). En pratique, il se peut que cette dose soit inférieure à la posologie recommandée dans le RCP.

L'objectif principal est de décrire la population traitée par des posologies inférieures aux posologies recommandées dans les RCP. Nous ciblons pour ce faire trois antiépileptiques : le lévétiracétam, la lamotrigine et le lacosamide. Les objectifs secondaires sont de comparer cette population aux patients traités avec des posologies recommandées dans les RCP afin de mettre en évidence des facteurs associés à cette diminution de posologie.

I) GÉNÉRALITÉS SUR L'ÉPILEPSIE

1) Définitions de l'épilepsie et des crises

A) L'épilepsie :

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique. Elle est définie par la LICE, en 2014, comme : « *une maladie cérébrale définie par l'une des manifestations suivantes : 1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ; 2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaires au risque général de récurrence (au moins 60%) observé après deux crises non provoquées ; 3. Diagnostic d'un syndrome épileptique* » (6).

Cette dernière définition élaborée à visée pratique a pour but d'améliorer le diagnostic. Elle vient compléter la définition conceptuelle de 2005 qui définit l'épilepsie comme « *un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection* » (6).

B) Les crises épileptiques :

Les crises se définissent quant à elles comme « *la survenue transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale anormale excessive ou synchrone dans le cerveau* » (7).

En fonction du siège de la décharge électrique, les crises peuvent être focales ou généralisées avec des manifestations cliniques qui sont très hétérogènes.

2) Épidémiologie

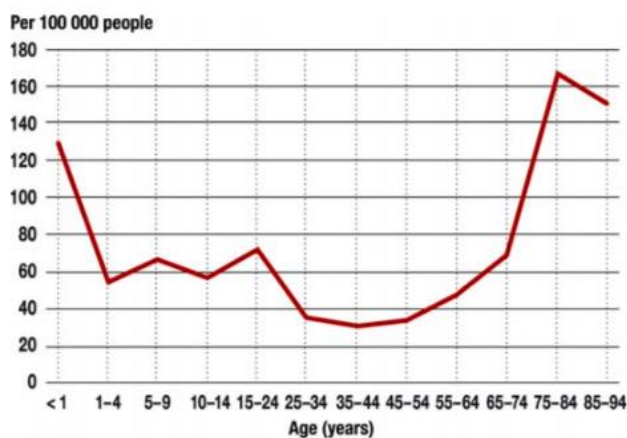
A) En France et dans le monde :

L'épilepsie représente l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes, avec environ 50 millions de personnes atteintes dans le monde (2).

En France, son incidence moyenne est estimée à 39 cas pour 100 000 habitants et sa prévalence moyenne autour de 5 cas pour 1000 habitants (8). Elle touche,

indifféremment du sexe, tous les âges mais avec deux pics de fréquence observés chez les enfants et les personnes âgées (9). (Figure 1)

Figure 1 : Incidence de l'épilepsie en fonction de l'âge, KJ. WERHAHN, *Epilepsy in the Elderly* (9)



B) Focus chez les personnes âgées :

Chez les personnes âgées, l'épilepsie représente la troisième maladie la plus fréquente derrière les AVC et les démences (9). Son incidence et sa prévalence augmentent progressivement avec l'âge, surtout après 65 ans (9). (Figure 1)

Avec le vieillissement de la population, la prise en charge spécifique de l'épilepsie dans les populations âgées et très âgées représente un véritable enjeu de santé publique.

Dans la majorité des cas, le foyer épileptogène est localisé et est secondairement dû à des séquelles de pathologies neurologiques sous-jacentes. L'AVC en est la première cause (9). D'autres causes fréquentes peuvent être à l'origine de l'épilepsie chez ces personnes âgées, comme les tumeurs cérébrales ou encore des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (9–12).

C) Conséquences en termes de morbidité et de mortalité :

L'épilepsie, de par sa propre définition, est capable d'engendrer d'autres troubles neurologiques. Son association avec des troubles cognitifs ou encore des troubles psychiatriques est fréquemment montrée et est à l'origine d'une détérioration d'autant plus importante de la qualité de vie des patients épileptiques (13–15).

L'épilepsie est également responsable d'une surmortalité par rapport à la population générale (3,16).

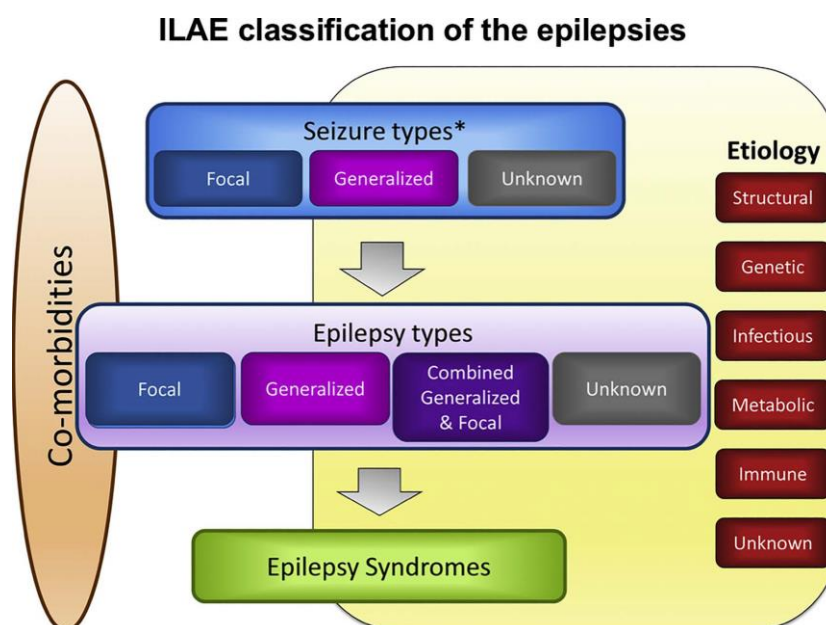
3) Classifications et définitions

A) Classification générale :

Devant les présentations très hétérogènes de l'épilepsie, il est nécessaire de préciser le diagnostic de la maladie épileptique afin d'adapter au mieux la prise en charge des patients. La classification conditionne donc la démarche diagnostique à effectuer.

Plusieurs révisions de la classification se sont succédé parallèlement à l'amélioration des connaissances. La dernière proposée par la LICE date de 2017 et s'applique à tous les âges (17). (Figure 2)

Figure 2 : Classification des épilepsies selon la LICE (17)



Elle comprend 3 niveaux (Figure 2). La première étape de cette démarche passe par la définition du type de crise. Puis, se fera la détermination du type d'épilepsie à partir de l'ensemble des crises présentées par le patient. Et enfin dans certaines situations, la caractérisation d'un syndrome épileptique pourra être effectuée.

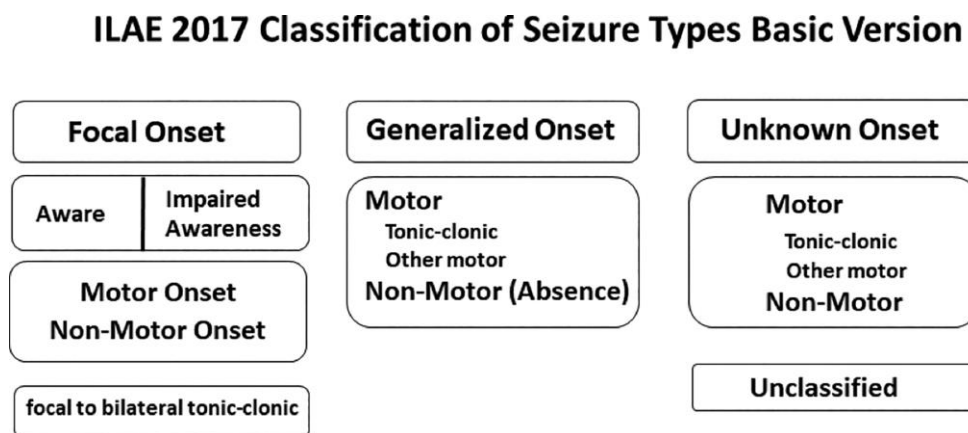
Cette classification intègre deux éléments à prendre en compte lors du diagnostic de l'épilepsie que sont les comorbidités associées et les étiologies.

B) Classification des crises épileptiques :

Les crises sont distinguées en 3 catégories (focales, généralisées et inconnues) en fonction de l'observation clinique et des données électrophysiologiques (18). (Figure

3) L'EEG est l'examen indispensable puisqu'il va permettre de localiser, dans certains cas, le foyer épileptogène.

Figure 3 : Classification des types de crises d'épilepsie selon la LICE – Version basique (18)



- Les crises focales :

Les crises focales, anciennement appelées crises partielles, résultent d'un foyer épileptogène localisé au niveau d'une région cérébrale. Ces crises sont les plus fréquentes (19). Les répercussions cliniques en sont très variées et dépendent de la région impactée. La conscience peut être préservée ou non et les manifestations cliniques peuvent être motrices ou sans signe moteur apparent. Il peut s'agir, par exemple, de signes cognitifs, sensoriels, végétatifs voire psychiatriques. Cette hétérogénéité et non spécificité de certains signes cliniques peuvent compliquer et retarder le diagnostic.

Les crises focales comprennent également les crises à point de départ focal avec expansion rapide au niveau cortical de façon bilatérale, anciennement appelées « secondairement généralisées » (18).

- Les crises généralisées :

Les crises généralisées résultent d'une hyperactivité neuronale propagée aux deux hémisphères cérébraux. Elles peuvent se manifester par des signes moteurs, tels que des crises tonico-cloniques, ou par des absences.

- Les crises inconnues :

Le patient présente des crises épileptiques mais l'origine de celles-ci n'a pu être déterminée.

4) Étiologies des épilepsies

La recherche étiologique de l'épilepsie est indispensable dans la démarche de diagnostic. Les causes de survenue de l'épilepsie sont nombreuses et peuvent être classifiées dans une ou plusieurs catégories des 6 de la classification ILAE 2017 (20,21). (*Figure 2*)

A) Structurelle :

L'étiologie structurelle est la plus fréquemment rencontrée (19). L'épilepsie se développe secondairement à des lésions cérébrales engendrées par différentes causes. L'IRM cérébral est l'examen indispensable pour visualiser ces lésions. Elles sont généralement acquises, comme dans les suites d'un AVC (22), d'un traumatisme crânien (23), d'une tumeur cérébrale (24), d'une sclérose hippocampique (21), d'infections ou encore en cas de maladie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer (25).

B) Infectieuse :

Elle est évoquée lorsqu'une infection cérébrale est à l'origine de crises épileptiques persistantes après la phase aigüe. Par exemple, les infections touchant le système nerveux telles que la neurocysticercose, la tuberculose neuro-méningée, le VIH, le paludisme cérébral ou la toxoplasmose cérébrale peuvent être responsable d'épilepsie séquellaire (21,26).

C) Métabolique :

L'épilepsie est définie comme métabolique lorsqu'elle est secondaire à une maladie métabolique telle que les mitochondriopathies dans lesquelles l'épilepsie est fréquemment présente (27).

D) Immunologique :

Les pathologies auto-immunes telles que les encéphalites auto-immunes sont classifiées dans cette catégorie (28).

E) Génétique :

Les épilepsies y sont classées si elles sont la conséquence de modifications génétiques. L'ancien terme encore largement utilisé pour parler d'une épilepsie d'origine génétique est celui d'épilepsie « idiopathique ». Elles sont exceptionnelles lorsque la découverte de l'épilepsie se fait à l'âge adulte. Nous pouvons citer le syndrome de Dravet qui est une épilepsie myoclonique sévère d'origine génétique et qui touche le nourrisson (29).

F) Inconnue :

Lorsque qu'aucune cause de la maladie épileptique n'a été mise en évidence, l'épilepsie est classée comme « inconnue » ou « cryptogénique ».

5) La prise en charge thérapeutique par les antiépileptiques

A) Les molécules :

Les antiépileptiques ou anticomitiaux sont des molécules utilisées dans le traitement symptomatique de l'épilepsie. Ils ont pour objectif de contrôler la maladie épileptique en réduisant la fréquence des crises de sorte à améliorer la qualité de vie des patients.

L'arsenal à disposition est important et très hétérogène. Il n'existe pas de classification officielle mais ils peuvent être regroupés selon leur mécanisme d'action, leur structure ou encore leur date de mise sur le marché.

La classification selon leur année de mise sur le marché est largement utilisée. Elle distingue les antiépileptiques de première, deuxième et de troisième génération selon leur date de commercialisation, respectivement, avant les années 1960, dans les années 1990 et dans les années 2000 (30). Les termes « ancienne génération » et « nouvelle génération » sont également très utilisés avec des antiépileptiques reconnus comme « nouvelle génération » à partir des années 90.

Dans environ 70% des cas, les antiépileptiques permettent de stabiliser la maladie épileptique dont souffre le patient. Cependant, malgré un nombre important de médicaments sur le marché, 30% des patients resteront résistants aux traitements (1,31). Le concept de la pharmacorésistance est défini par « l'échec de deux molécules majeures utilisées en monothérapie et d'une association de deux traitements antiépileptiques » (32).

B) Les mécanismes d'action :

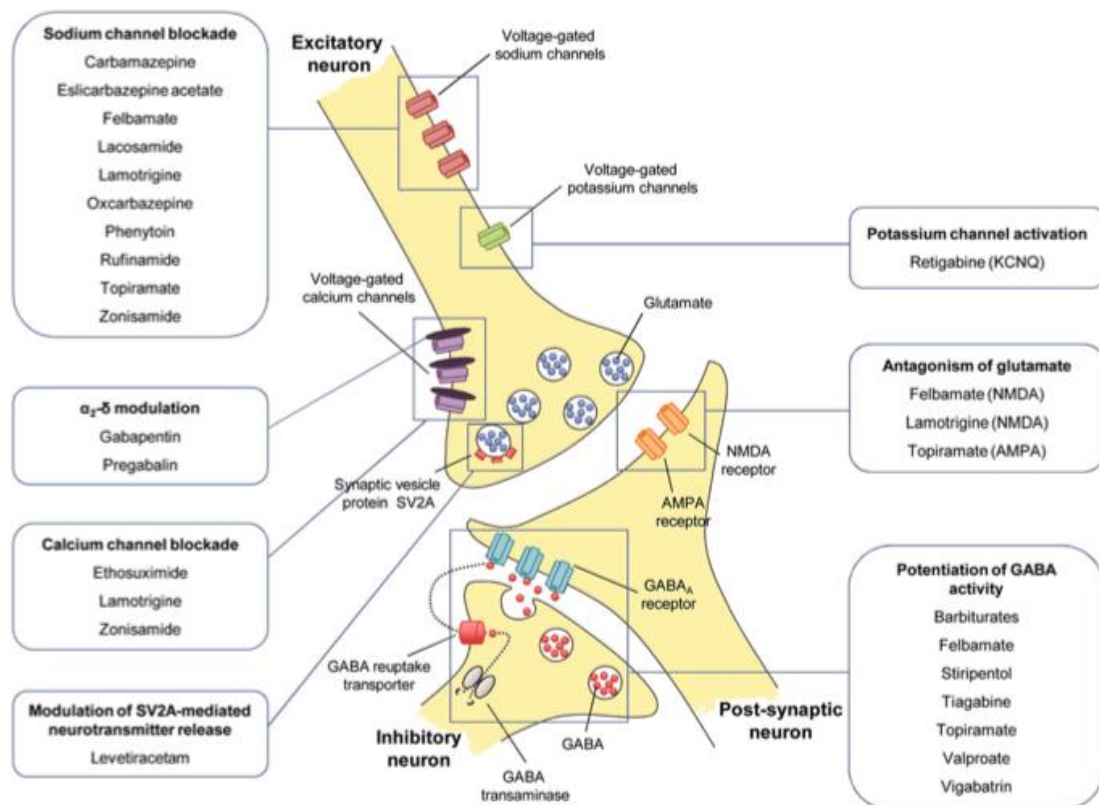
Les mécanismes d'action des antiépileptiques sont nombreux et, pour la plupart, non totalement élucidés. Les molécules ont été développées sur la physiopathologie théorique de la survenue des crises épileptiques, c'est-à-dire sur une rupture de l'équilibre physiologique entre le système nerveux exciteur, médié par le glutamate et l'aspartate, et le système nerveux inhibiteur avec pour neurotransmetteur le GABA. Leur objectif est donc de diminuer l'excitabilité neuronale qui est en hyperactivité dans l'épilepsie. Pour cela, les antiépileptiques vont pouvoir agir à

différents niveaux. Une même molécule pourra avoir des cibles d'action différentes avec souvent un mécanisme prépondérant.

Il existe 3 grandes classes de mécanismes d'action : (Figure 4)

- Le blocage du système nerveux excitateur : en bloquant la libération ou l'action du glutamate (ex. la lamotrigine)
- La stimulation du système nerveux inhibiteur (ex. les barbituriques ou les benzodiazépines)
- La stabilisation de la membrane neuronale en modulant les canaux ioniques sodiques (ex. la lamotrigine et le lacosamide), calciques (ex. : la lamotrigine) ou potassiques (ex. la rétigabine mais sa commercialisation a été arrêtée en juin 2017)

Figure 4 : Cibles d'action des antiépileptiques, Antiepileptic drug effects on mood and behavior : molecular targets (33)



Remarque : Retigabine* : arrêt de commercialisation en juin 2017

C) Les critères de choix d'un traitement antiépileptique :

La prise en charge thérapeutique de l'épilepsie est complexe et nécessite la prise en compte de nombreux critères. Le traitement antiépileptique doit être individualisé au patient dans le but de proposer une molécule présentant le meilleur rapport efficacité-risques en fonction du terrain. Plusieurs critères sont déterminants (34):

- Le type d'épilepsie :

Il s'agit là du critère le plus important. La détermination du type d'épilepsie va permettre de sélectionner les molécules efficaces pour traiter l'épilepsie dont souffre le patient (35). En effet, tous les antiépileptiques ne sont pas actifs sur tous les types de crises. Ils ont chacun leur spécificité et sont parfois capable d'aggraver l'épilepsie s'ils ne sont pas utilisés dans l'indication prévue.

Dans l'épilepsie partielle, les médicaments ayant prouvés leur efficacité sont nombreux (*Tableau I*). La carbamazépine en est le traitement de référence et est généralement utilisée lors des essais cliniques pour montrer l'efficacité de nouvelles molécules (36).

Molécules antiépileptiques (DCI + Nom commercial) possédant AMM dans le traitement des épilepsies partielles	Année de première commercialisation	Génération d'antiépileptiques
Phénobarbital GARDENAL® ALEPSAL®	1912	1 ^{ère} génération
Phénytoïne DIHYDAN® DIPHANTOINE®	1938	
Primidone MYSOLINE®	1953	
Carbamazépine TEGRETOL®	1964	
Valproate de sodium DEPAKINE® DEPAKINE CHRONO®	1965	
Lamotrigine LAMICTAL®	1996	2 ^{ème} génération
Gabapentine NEURONTIN®	1995	
Tiagabine GABITRIL®	1997	
Topiramate EPITOMAX®	1998	
Oxcarbazépine TRILEPTAL®	2000	
Zonisamide ZONEGRAN®	2002	3 ^{ème} génération
Lévétiracétam KEPPRA®	2003	
Prégabaline LYRICA®	2004	
Lacosamide VIMPAT®	2008	
Eslicarbazépine ZEBINIX®	2009	
Perampanel FYCOMPA®	2012	

Tableau I : Liste des antiépileptiques, classés par année de première commercialisation, possédant une AMM dans le traitement des épilepsies partielles

Les benzodiazépines ne sont pas citées dans le tableau. Bien qu'elles possèdent leur AMM dans le traitement des épilepsies partielles, leur utilisation reste rare au long cours à cause d'un épuisement thérapeutique apparaissant très rapidement. De ce fait, elles sont souvent réservées en phase aiguë dans le traitement de la crise (34,35).

- Le terrain du patient :

Des facteurs comme le sexe, l'âge, le poids, la fonction rénale, la fonction hépatique, les antécédents, les comorbidités notamment neuropsychiatriques et les traitements associés doivent intervenir dans le choix de la molécule (37).

- Les critères liés au médicament :

De plus, le choix doit être influencé par le profil pharmacocinétique, les effets indésirables, les contre-indications et la tératogénicité potentielle des médicaments antiépileptiques.

D'un point de vue pharmacocinétique, les principales caractéristiques idéalement recherchées sont (34) :

- Une faible liaison aux protéines plasmatiques, une faible variabilité inter- et intra-individuelle, une cinétique linéaire, un métabolisme hépatique n'induisant pas d'interactions médicamenteuses majeures, afin de limiter les variations de concentrations plasmatiques ;
- Une demi-vie longue pour diminuer le nombre de prises journalières dans le but de favoriser l'observance ;
- L'existence de formulations différentes avec notamment l'existence d'une forme injectable, pour pallier les différentes problématiques d'administration.

Les profils pharmacocinétiques et de tolérances des antiépileptiques de 1^{ère} génération ne sont généralement pas optimaux (38), limitant bien souvent leurs utilisations au profit des antiépileptiques de 2^{ème} et 3^{ème} génération.

D) Recommandations :

Lorsqu'une initiation d'un traitement antiépileptique est décidée, une monothérapie est recommandée en première intention. Elle doit être débutée à faible posologie avec une augmentation progressive de la dose par paliers jusqu'à une dose minimale efficace déterminée pour le patient. En cas d'échec à dose optimale ou de survenue d'effets indésirables, une substitution par une autre molécule est suggérée. Puis si cela n'est pas suffisant, une bithérapie est recommandée (39). En cas de pharmacorésistance, un bilan en centre expert est préconisé pour discuter d'une prise en charge chirurgicale ou la mise en place d'un stimulateur du nerf vague (40).

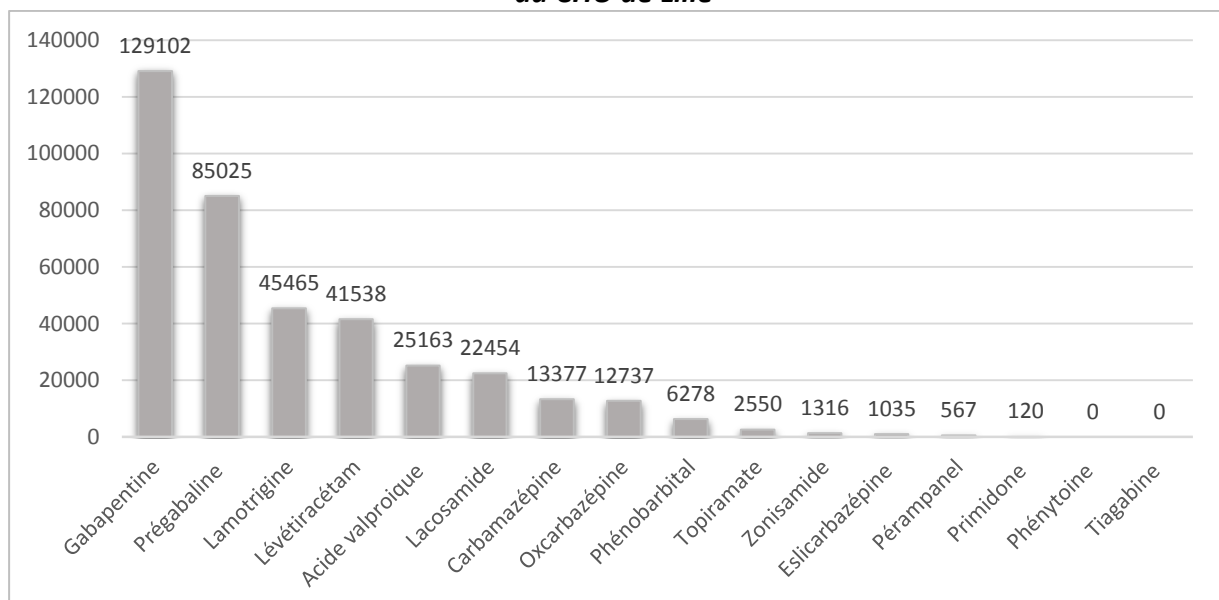
II) LES ANTIÉPILEPTIQUES DE L'ÉTUDE

Dans cette partie n'est abordée que l'utilisation des antiépileptiques chez l'adulte.

1) Étude des consommations des antiépileptiques au CHU de Lille

Grâce au logiciel de gestion des stocks, nous avons analysé les consommations des différents antiépileptiques indiqués dans le traitement des épilepsies partielles, sur l'année 2018 au CHU de Lille. Nous y avons exclu les services pédiatriques pour obtenir une meilleure objectivité des consommations chez l'adulte.

Figure 5 : Consommation des antiépileptiques possédant une AMM dans le traitement des épilepsies partielles tous services confondus (hors services pédiatriques) sur l'année 2018 au CHU de Lille



Nous constatons que les dispensations de gabapentine et de prégabaline sont très largement supérieures aux autres antiépileptiques. Ceci s'explique par leur place prépondérante dans le traitement des douleurs neuropathiques (41). Ils ne sont que très peu utilisés dans les épilepsies partielles bien qu'ils en aient l'AMM.

Puis la lamotrigine et le lévétiracétam apparaissent en 3^{ème} et 4^{ème} position. Ces molécules à large spectre peuvent être utilisées dans le traitement de l'épilepsie partielle et généralisée. De plus, la lamotrigine peut être prescrite dans le traitement des troubles bipolaires, ce qui peut expliquer ces chiffres et sa position.

En 5^{ème} position des consommations, se positionne l'acide valproïque. Cet antiépileptique est indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées où il est recommandé en première intention. Cependant, il n'a pas retenu notre attention au cours de cette étude au vu de son utilisation principale dans le traitement des épilepsies généralisées et de son profil pharmacocinétique et de tolérance (42).

Au 6^{ème} rang apparaît le lacosamide. Cet antiépileptique est l'un des derniers apparus sur le marché. Son indication unique dans l'épilepsie partielle en fait un des antiépileptiques les plus prescrits.

Ensuite, par ordre décroissant, se positionnent la carbamazépine, son dérivé l'oxcarbazépine, le phénobarbital et le topiramate.

Les dispensations de zonisamide, d'eslicarbazépine, de pérampanel et de primidone se font plus rares. Aucune dispensation de phénytoïne et de tiagabine n'a été effectuée sur l'année 2018.

Notre choix s'est donc porté sur la lamotrigine, le lévétiracétam et le lacosamide au vu des chiffres de consommation, de leur place dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie partielle (43) et des constatations de terrain sur leur utilisation à faibles posologies.

2) La lamotrigine

La lamotrigine, commercialisée en 1996, appartient à la classe des antiépileptiques de deuxième génération. Son large spectre lui permet une utilisation dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées. Elle se place comme molécule de première intention dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie partielle (39).

Elle peut également être utilisée, en dehors de l'épilepsie, dans le traitement des troubles bipolaires afin prévenir la dépression (44).

- Mécanismes d'action :

La lamotrigine exerce son action au niveau présynaptique, principalement par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, inhibant ainsi l'activation neuronale. Aussi, elle renforce son action en entraînant une inhibition des canaux calciques voltage- dépendants ainsi qu'une inhibition de la libération du glutamate dans la synapse neuronale (45). (*Figure 4*)

- Profil pharmacocinétique :

La pharmacocinétique de la lamotrigine s'est montrée linéaire mais de grandes variabilités interindividuelles existent. Son absorption est rapide et complète. Sa fixation aux protéines plasmatiques est modérée, environ de 55%. Sa demi-vie est longue, estimée entre 22,8 et 37,4 heures (46), lui conférant une administration en une prise journalière, avantage non négligeable pour favoriser l'observance. Son métabolisme par des enzymes de phase II, les UDP-glucuronyltransférases, est à l'origine d'interactions médicamenteuses. Le valproate, inhibiteur de cette enzyme, va entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la lamotrigine. Les inducteurs de glucuronisation que sont la phénytoïne, la carbamazépine, la primidone, la rifampicine, le lopinavir/ritonavir et les pilules contraceptives à base d'éthinylestradiol/lévonorgestrel vont quant à eux diminuer son efficacité et sa demi-vie. Pour les femmes en âge de procréer, il est donc important de connaître le type de contraceptif utilisé. La lamotrigine est capable d'induire également son propre métabolisme de façon modérée et dose dépendante. Cette auto-induction cesse au bout de 2 à 3 semaines nécessitant une augmentation de la posologie pour maintenir les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre (47). Son élimination initialement métabolique est à l'origine d'adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique. Elle est ensuite éliminée par voie rénale mais l'altération de celle-ci n'entraîne pas d'adaptation des doses (46).

- Posologies recommandées :

Les recommandations posologiques du RCP sont différentes, que la molécule soit utilisée seule, en association, en association avec des inducteurs enzymatiques ou en association avec le valproate. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous :
(Tableau II)

La lamotrigine			
Doses recommandées dans le RCP (45)	Utilisée en monothérapie ou en association	Utilisée en association avec le valproate	Utilisée en association avec des inducteurs de la glucuronisation
Doses initiales aux semaines 1 et 2	25mg/jour	25mg 1jour/2	50 mg/jour
Posologies aux semaines 3 et 4	50mg/jour	25mg/jour	100mg/jour
Posologies habituelles d'entretien	100 à 200 mg/jour	100 à 200mg/jour	200 à 400mg/jour
Paliers d'adaptation	50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines	25 à 50mg/jour toutes les 1 à 2 semaines	100mg/jour toutes les 1 à 2 semaines
Dose maximale	Non mentionnée		

Tableau II : Recommandations posologiques issues du RCP de la lamotrigine (45)

- Tolérance :

Au niveau neurologique, la lamotrigine semble avoir un effet positif sur la cognition (48). De plus, les antiépileptiques agissant par blocage des canaux sodiques, comme la lamotrigine, sont généralement peu pourvoyeurs d'effets indésirables psychiatriques (49), d'autant plus qu'elle est utilisée pour prévenir la dépression chez les patients ayant des troubles bipolaires. Toutefois, quelques effets sont décrits dans le RCP comme l'agressivité, l'irritabilité ou plus rarement la survenue d'une confusion, d'hallucinations, de tics ou de cauchemars.

Le risque majeur avec la lamotrigine est celui d'éruption cutanée, pouvant être plus ou moins grave et majoré lorsque la lamotrigine est prescrite en association avec l'acide valproïque (50). Une des façons de le prévenir est de réaliser une titration lente avec des paliers longs, ce qui contraint son utilisation en cas d'efficacité rapide recherchée.

- Contre-indications :

La lamotrigine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

3) Le lévétiracétam

Le lévétiracétam, commercialisé depuis 2000, est un antiépileptique de 3^{ème} génération à large spectre. Il est indiqué dans le traitement de l'épilepsie partielle et de l'épilepsie généralisée, en monothérapie ou en association (51). Il est recommandé, tout comme la lamotrigine, en première intention dans le traitement de l'épilepsie partielle (39,52).

- Mécanismes d'action :

Le lévétiracétam se distingue des autres antiépileptiques de par son mécanisme d'action, bien que celui-ci ne soit pas totalement élucidé. Il cible majoritairement la protéine vésiculaire SV2A, qui joue un rôle dans la libération des neuromédiateurs (53). En l'inhibant, le lévétiracétam entraîne ainsi le blocage de la transmission nerveuse. A plus faible degré, le lévétiracétam présente une affinité pour d'autres cibles. En entraînant une diminution du calcium au niveau neuronal et en bloquant l'effet inhibiteur du zinc et des béta-carolines sur les canaux gabaergiques et glycinergiques, il participe à la restauration de l'équilibre entre le système exciteur et inhibiteur de la membrane neuronale.

- Profil pharmacocinétique :

Le profil pharmacocinétique du lévétiracétam répond, sur la majorité des points, aux caractéristiques idéales d'un antiépileptique. Son profil est linéaire avec une faible variabilité inter- et intra-individuelle. Son absorption est rapide et complète avec une biodisponibilité orale proche de 100%. Il ne se fixe pas de façon significative aux protéines plasmatiques. Son métabolisme ne dépend pas des cytochromes P450 et n'est pas responsable d'interactions médicamenteuses significatives (54). Sa demi-vie plasmatique courte, environ 7 heures, conditionne une administration du lévétiracétam en 2 prises journalières. Son élimination principalement urinaire est à l'origine d'adaptations posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale à partir d'une clairance à 60 millilitres par minutes (55).

- Posologies recommandées :

Selon qu'il est utilisé seul ou en association, les recommandations posologiques du RCP sont différentes. Elles sont exposées dans le tableau ci-dessous. (*Tableau III*)

Le lévétiracétam		
Doses recommandées dans le RCP	Utilisé en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie	Utilisé en association avec d'autres antiépileptiques dans le traitement de l'épilepsie
Doses initiales	250mg x 2/jour	500mg x 2/jour
Dose minimale efficace	500mg x 2/jour	
Paliers d'adaptation	250mg x 2/jour toutes les 2 semaines	500mg x 2/jour toutes les 2 semaines
Dose maximale	1500mg x 2/jour	

Tableau III: Recommandations posologiques issues du RCP du lévétiracétam

- Tolérance :

Les effets indésirables psychiatriques du lévétiracétam sont nombreux et bien décrits dans le RCP et dans les études de tolérance. Il peut être fréquemment responsable de dépression, d'agressivité, d'irritabilité, d'anxiété ou encore d'insomnie. De façon plus rare, sont mentionnés dans le RCP, des idées et tentatives de suicides, des troubles psychotiques, du comportement, des états confusionnels, une atteinte de l'humeur voire des hallucinations (49,56).

La cible neuronale du lévétiracétam est également responsable d'atteintes neurologiques avec une somnolence, des céphalées ou des troubles de la mémoire bien qu'il ne semble pas avoir un profil cognitif négatif (57).

Le lévétiracétam peut aussi engendrer des effets indésirables extraneuronaux comme par atteinte du système digestif ou du système immunitaire avec des rhinopharyngites fréquemment décrites.

- Contre-indications :

Le lévétiracétam est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif, aux molécules dérivant du pyrrolidone comme l'éthosuximide, ou aux excipients.

4) Le lacosamide

Le lacosamide est l'un des derniers antiépileptiques commercialisés. Apparu en 2008, il appartient aux antiépileptiques de 3^{ème} génération. Il possède, à la différence de la lamotrigine et du lévétiracétam, un spectre étroit avec une indication unique dans le traitement des crises partielles. Il était initialement indiqué en association avec d'autres antiépileptiques mais depuis 2017, il a obtenu une extension d'AMM pour être utilisé en monothérapie (36). Il se positionne donc dans la stratégie thérapeutique comme une alternative de première intention.

- Mécanismes d'action :

Le lacosamide cible, comme de nombreux antiépileptiques, les canaux sodiques voltage-dépendants pour permettre une stabilisation neuronale. (*Figure 4*) Cependant, il a la particularité d'entraîner une inactivation lente de ces canaux empêchant leur mobilisation dans le temps, à la différence des autres bloqueurs des canaux sodiques qui entraînent une inactivation rapide (58).

- Profil pharmacocinétique :

Le lacosamide répond aux caractéristiques pharmacocinétiques idéales avec une absorption rapide et complète, une faible fixation aux protéines plasmatiques, une absence d'interaction médicamenteuse significative avec les cytochromes P450, une absence d'effet inducteur ou inhibiteur enzymatique et une faible variabilité interindividuelle (58,59).

Cependant, sa demi-vie plasmatique est d'environ 13h nécessitant un schéma posologique en deux prises par jour. Son élimination principalement urinaire entraîne une adaptation posologie en cas d'insuffisance rénale sévère (59).

- Posologies recommandées :

Selon que le lacosamide est utilisé seul ou en association, les doses initiales et maximales recommandées peuvent varier. (*Tableau IV*)

Le lacosamide		
Doses recommandées dans le RCP	Utilisé en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie	Utilisé en association avec d'autres antiépileptiques dans le traitement de l'épilepsie
Doses initiales	100 ou 200mg/jour	100mg/jour
Dose minimale efficace	100mg x 2/jour	
Paliers d'adaptation	50mg x 2/jour toutes les semaines	
Doses maximales recommandées	600mg/jour	400mg/jour

Tableau IV: Recommandations posologiques issues du RCP du lacosamide

- Tolérance :

Tout comme la lamotrigine et le lévétiracétam, le lacosamide ne semble pas avoir un impact cognitif négatif (60). Les principaux effets indésirables décrits sont dus à une atteinte du système nerveux central. On retrouve certains troubles neuropsychiatriques tels qu'une dépression, une confusion, une irritabilité, des troubles cognitifs, des troubles de la mémoire, une somnolence, ou des vertiges (61). Des effets indésirables digestifs sont également fréquemment décrits.

À moindre fréquence, d'autres effets psychiatriques sont décrits comme une agressivité, une agitation, des hallucinations, des troubles psychotiques, des idées suicidaires voire de tentatives de suicide (62). Leurs survenues semblent être dépendantes de la dose prescrite (63).

- Contre-indications :

Le lacosamide est contre-indiqué en cas de bloc auriculo-ventriculaire de deuxième et troisième degrés car il présente un risque d'allongement de l'espace PR dose dépendant.

5) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'analyser les caractéristiques des patients traités par le lévétiracétam, la lamotrigine ou le lacosamide à posologie inférieure au RCP.

Secondairement, une comparaison entre ces patients et ceux traités par des posologies conformes sera réalisée afin de mettre en évidence, si possible, des caractéristiques liées à cette diminution de posologie.

III) MATÉRIEL ET MÉTHODES

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique réalisée au CHU de Lille sur une période d'un an, de novembre 2017 à octobre 2018.

Une déclaration CNIL a été effectuée et enregistrée sous la référence DEC18-377.

2) Sélection des patients

A) Critères d'inclusion :

Ont été inclus les patients :

- Âgés de plus de 18 ans
- Traités pour une épilepsie partielle
- Traités par au moins un des trois antiépileptiques d'intérêt, le lévétiracétam, la lamotrigine et/ou le lacosamide
- Stabilisés à la même posologie et avec le même traitement depuis plus de 3 mois
- Et hospitalisés dans les services de neurologies, gériatries ou de soins de suite et de rééducation durant la période sélectionnée.

B) Critères d'exclusion :

Ont été exclus, les patients présentant au moins un des critères suivants :

- Un âge de moins de 18 ans
- Un traitement par une des trois molécules d'intérêt pour une indication autre que l'épilepsie
- Un changement de posologie ou de traitement antiépileptique au cours des 3 derniers mois précédant l'hospitalisation

3) Recueil et analyse des données

A) Extraction :

Tous les patients ayant fait l'objet d'une prescription de lévétiracétam et/ou de lamotrigine et/ou de lacosamide et hospitalisés, dans les services d'intérêt, entre le 1^{er} novembre 2017 et le 31 octobre 2018 ont été extrait du logiciel d'aide à la prescription Sillage®.

B) Inclusion :

Pour chacun des patients remplissant les critères d'inclusion, une fiche de recueil anonymisée a été complétée à l'aide des informations présentes dans le dossier médical informatisé.

Cette fiche de recueil a été créée dans le but de répondre aux objectifs de l'étude. Elle comporte les éléments suivants : (*annexe 3*)

- Des caractéristiques générales sur le patient :
 - Sexe
 - Âge
 - Poids
 - Taille
 - IMC
 - Fonction rénale
 - Fonction hépatique
- La présence de comorbidités neuropsychiatriques :
 - Troubles psychiatriques
 - Troubles neurovasculaires et/ou neurodégénératifs
 - Syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion
- Des informations sur la maladie épileptique :
 - Âge de découverte
 - Ancienneté de l'épilepsie
 - Type de crises
 - Étiologie
- Des informations sur le traitement antiépileptique prescrit :
 - Molécule(s)
 - Posologie
 - Ligne de traitement
 - Recherche d'interactions médicamenteuses

- Présence d'effets indésirables sous le traitement prescrit
- Des informations sur le suivi :
 - Suivi par un neurologue
 - Dosage de l'antiépileptique

Les patients ont été divisés dans 2 groupes, en fonction de la posologie prescrite :

	Posologies d'entretien recommandées dans les RCP		
	Lévétiracétam	Lamotrigine	Lacosamide
GROUPE 1 :	• En monothérapie ou en association : ≥ 1000 mg/jour	• En monothérapie ou en association avec le valproate ou en association sans inducteur et sans valproate : ≥ 100 mg/jour ou • En association avec un inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine : ≥ 200 mg/jour	• En monothérapie ou en association : ≥ 200 mg/jour

Tableau V : Posologies prescrites par molécule dans le groupe 1 (patients traités aux posologies d'entretien recommandées dans les RCP)

	Posologies d'entretien inférieures à celles recommandées dans les RCP		
	Lévétiracétam	Lamotrigine	Lacosamide
GROUPE 2 :	• En monothérapie ou en association : < 1000 mg/jour	• En monothérapie ou en association avec le valproate ou en association sans inducteur et sans valproate : < 100 mg/jour ou • En association avec un inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine : < 200 mg/jour	• En monothérapie ou en association : < 200 mg/jour

Tableau VI: Posologies prescrites par molécule dans le groupe 2 (patients traités avec des posologies d'entretien inférieures à celles recommandées dans les RCP)

C) Analyse des données :

Les analyses ont été prises en charge par la plateforme PROSERPINE de la faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, et ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Les données sont présentées sous forme de moyenne +/- écart-type ou médiane [intervalle interquartile] pour les variables continues, et sous forme d'effectifs (proportions) pour les variables catégorielles. La recherche de facteurs prédictifs d'une posologie inférieure à la posologie recommandée dans le RCP a été effectuée avec des régressions logistiques binaires. Pour les covariables quantitatives, l'hypothèse de log-linéarité était vérifiée en comparant le modèle simple au modèle contenant une composante quadratique. Lorsque cette hypothèse n'était pas vérifiée, un modèle log-linéaire par morceaux était construit. Les modèles multivariés étaient construits en incluant toutes les covariables, quel que soit leur degré de signification dans les analyses univariées. Seul l'indice de masse corporelle a été exclu des covariables candidates en raison d'un nombre trop élevé de données manquantes. La sélection des covariables était ensuite effectuée manuellement. La calibration du modèle multivarié retenu était évaluée en effectuant un test d'adéquation de Pearson, et la discrimination était évaluée en calculant la c-statistique. Pour toutes les analyses, le risque de première espèce était fixé à 5%.

4) Précisions sur le recueil des données

- Stabilité du traitement :

Le traitement antiépileptique a été considéré comme stable si le dossier médical comportait deux courriers à au moins 3 mois d'intervalle mentionnant le même traitement à la même posologie. En cas d'absence de courrier, le patient n'était pas inclus dans l'étude.

- Estimation de la fonction rénale :

La formule CKD-epi a été utilisée pour estimer la fonction rénale du patient selon les recommandations actuelles (64). Dès que les informations sur le poids et la taille du patient étaient disponibles, les formules ajustées à la surface corporelle étaient utilisées. Les patients ont ensuite été classés selon le stade de l'insuffisance rénale.
(Annexe 2)

- Estimation de la fonction hépatique :

La notion d'insuffisance hépatique était recherchée dans les courriers médicaux. Si elle n'était pas trouvée, le patient était considéré comme présentant une fonction hépatique normale.

- Suivi par un neurologue :

En l'absence de courrier de consultation et/ou de courriers mentionnant un suivi par un neurologue, il a été considéré, à défaut, que le patient n'était pas suivi.

- Cas des associations :

Lorsqu'un patient était traité par deux antiépileptiques d'intérêt associés avec une des deux molécules prescrites à posologie inférieure au RCP, il était inclus dans le groupe 2.

- Non-inclusions :

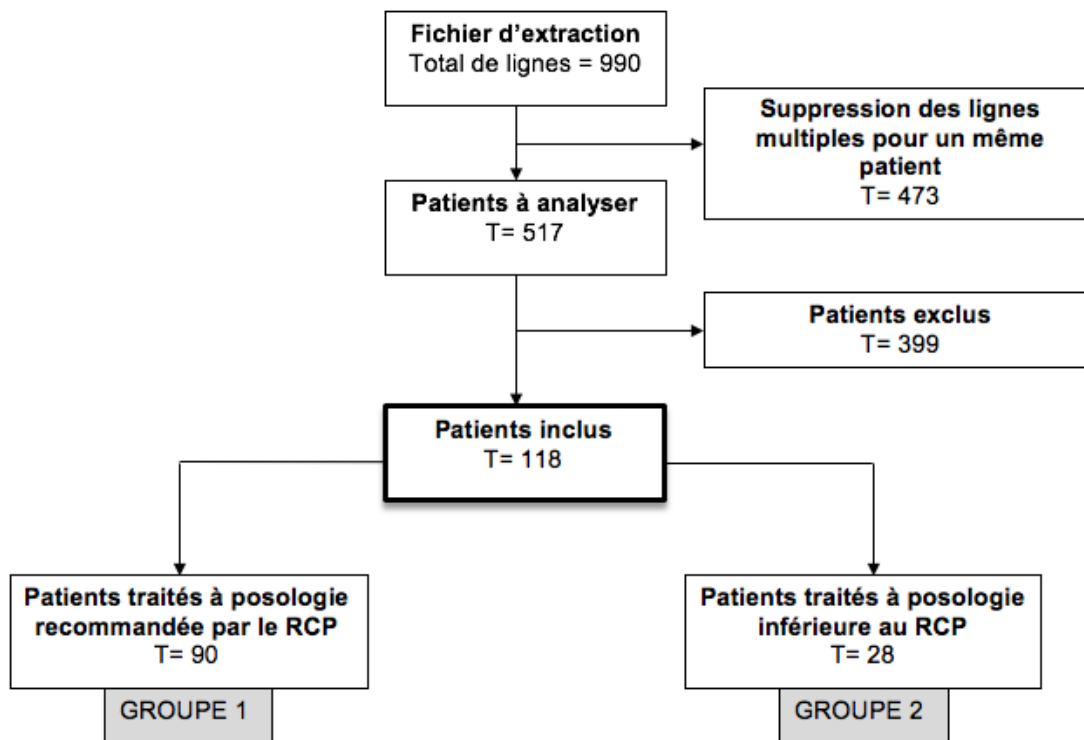
Les patients non inclus ont été comptabilisés et les motifs de non-inclusion renseignés.

IV) RÉSULTATS

1) Inclusions/Non inclusions

A) Diagramme de flux :

Figure 6 : Diagramme de flux



L'extraction informatique des prescriptions de lamotrigine, de lévétiracétam et de lacosamide a permis d'obtenir un fichier de 990 lignes pour la période de novembre 2017 à octobre 2018 en filtrant les services d'intérêts. (Figure 6)

Un même patient pouvait apparaître plusieurs fois dans ce fichier, notamment en cas de ré-hospitalisation, de changement de molécule ou de dosage au cours de l'hospitalisation ou encore en cas d'association de plusieurs molécules de l'étude. Les lignes multiples pour un même patient ont été supprimées de sorte à n'inclure le patient qu'une seule fois.

Nous avons donc obtenu un total de 517 dossiers patients à analyser.

Sur ces 517 patients, 22,8% (118/517) ont été inclus dans l'étude.

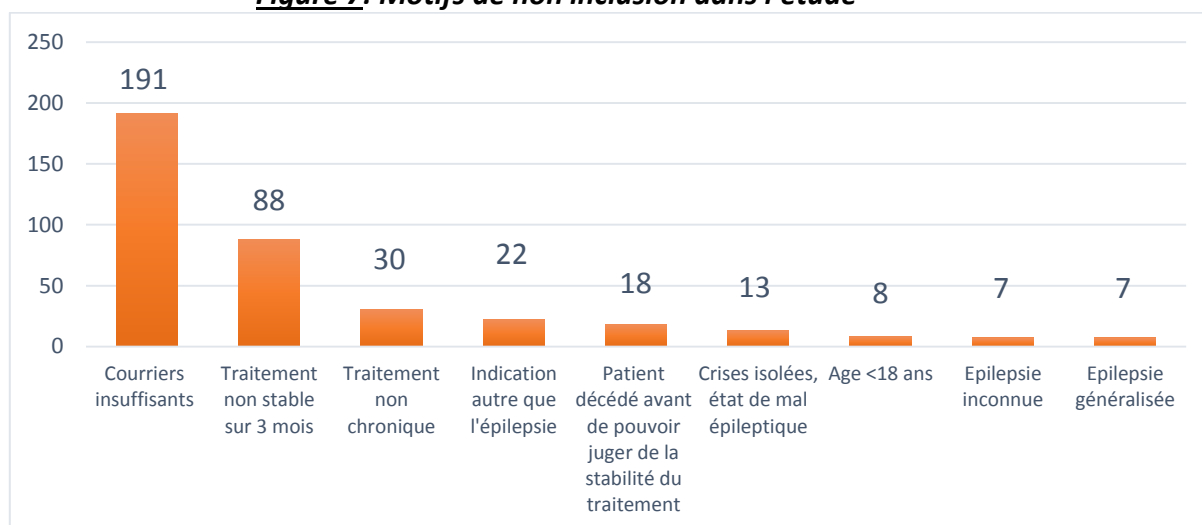
Ensuite, afin répondre aux objectifs fixés, les patients inclus ont été séparés dans deux groupes distincts en fonction de la posologie prescrite. Nous avons donc obtenu un nombre de :

- 90 patients dans le groupe des patients traités par antiépileptiques à posologie conforme au RCP (groupe 1)
- 28 patients dans le groupe des patients traités à posologie inférieure aux recommandations du RCP (groupe 2)

B) Causes de non inclusion :

77,2% (399/517) des patients analysés ont été exclus. La principale cause d'exclusion était le manque de courriers nécessaires pour juger de la stabilité du traitement dans 47,9% des cas. Les autres motifs de non inclusion étaient l'absence de stabilité du traitement sur 3 mois (26,6%), l'utilisation dans une autre indication que l'épilepsie partielle (12,3%) et l'absence de chronicité du traitement (7,5%). (Figure 7)

Figure 7: Motifs de non inclusion dans l'étude



2) Caractéristiques de la population de l'étude

A) Données globales :

Au total, 118 patients ont été inclus dans l'étude. La proportion de femme était légèrement plus faible avec un pourcentage de 47,5% (56/118). La moyenne d'âge était de 51 ± 19 ans. Les différentes caractéristiques recueillies sont présentées dans le tableau ci-dessous. (Tableau VII)

	N=118	Données manquantes (n)
CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES		
Sexe ratio (Homme/Femme)	1,11	0
Age moyen ± écart type (années)	51 ± 19	0
Poids moyen ± écart type (kilogrammes)	74 ± 16	14
Taille moyenne ± écart type (centimètres)	169 ± 10	32
IMC		
Corpulence normale	45 (52%)	32
Surpoids	22 (26%)	
Obésité modérée	13 (15%)	
Obésité sévère	5 (6%)	
Obésité morbide	1 (1%)	
COMORBIDITÉS ASSOCIÉES		
Fonction rénale		
Fonction rénale normale	62 (61%)	17
Insuffisance rénale mineure	34 (34%)	
Insuffisance rénale modérée	5 (5%)	
Présence d'insuffisance hépatique	1 (<1%)	0
Troubles psychiatriques	27 (23%)	0
Syndrome dépressif	15 (56%)	17
Autres	11 (41%)	
Association de deux troubles psychiatriques	1 (4%)	
Psychoses	0 (0%)	
Troubles bipolaires	0 (0%)	
Ancienneté des troubles (années)	2 [1 ; 5]	
Pathologies neurodégénératives et/ou neurovasculaires	49 (42%)	0
Troubles cognitifs	26 (53%)	16
Post AVC	12 (24%)	
Autres	5 (10%)	
Maladie d'Alzheimer	3 (6%)	
Association de 2 pathologies neurodégénératives	2 (4%)	
Maladie de Parkinson	1 (2%)	
Ancienneté de la pathologie (années)	3 [2 ; 10]	
Syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion	17 (14%)	0
CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉPILEPSIE		
Age de découverte de l'épilepsie (années)	44 [19 ; 62]	0
Ancienneté de l'épilepsie (années)	4 [1 ; 18]	0
Étiologie de l'épilepsie		0
Structurelle	82 (70%)	
Inconnue	23 (19%)	
Infectieuse	5 (4%)	
Génétique	4 (3%)	
Immunologique	3 (3%)	
Métabolique	1 (<1%)	
TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE		
Posologie moyenne (milligrammes/jour)		0
Lévétiracétam	1827 ± 995	
Lamotrigine	231 ± 144	
Lacosamide	299 ± 136	
Ligne de traitement		4
1ère ligne	49 (42%)	
2ème ligne	15 (14%)	
3ème ligne	7 (6%)	
Plus de 3 lignes	43 (38%)	
Autres traitements antiépileptiques associés	43 (36%)	0
Existence d'interactions médicamenteuses	0 (0%)	0
Antécédents d'effets indésirables avec le traitement antiépileptique	26 (22%)	0
SUIVI SOUS TRAITEMENT		
Suivi par un neurologue	98 (83%)	0
Dosages des antiépileptiques	33 (28%)	0

Tableau VII : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

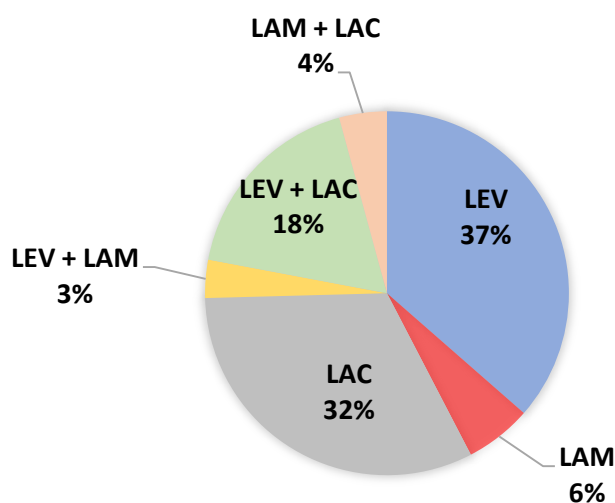
Légende : H : Homme ; F : Femme ; IMC : Indice de masse corporelle

B) Molécules concernées :

Les prescriptions concernaient principalement le lévétiracétam (43/118) et le lacosamide (38/118). La lamotrigine était plus faiblement rencontrée (7/118). (Figure 8)

Certains patients étaient traités par deux molécules de l'étude. Parmi les associations, celle du lévétiracétam avec le lacosamide était plus fréquemment retrouvée (21/118). Les associations lévétiracétam/lamotrigine et lamotrigine/lacosamide sont rares (4/118 et 5/118 respectivement).

Figure 8 : Répartition des molécules prescrites dans la population générale



Légende : LAM= Lamotrigine ; LEV= Lévétiracétam ; LAC=Lacosamide ; LEV + LAM= Association lévétiracétam et lamotrigine ; LEV + LAC = Association lévétiracétam et lacosamide ; LAM + LAC = Association lamotrigine + lacosamide

3) Caractéristiques des patients traités par des posologies inférieures au RCP

Parmi les 118 patients inclus, 28 (23,7%) étaient traités par des posologies inférieures à celles recommandées dans le RCP et ont été inclus dans le groupe 2.

A) Critères démographiques :

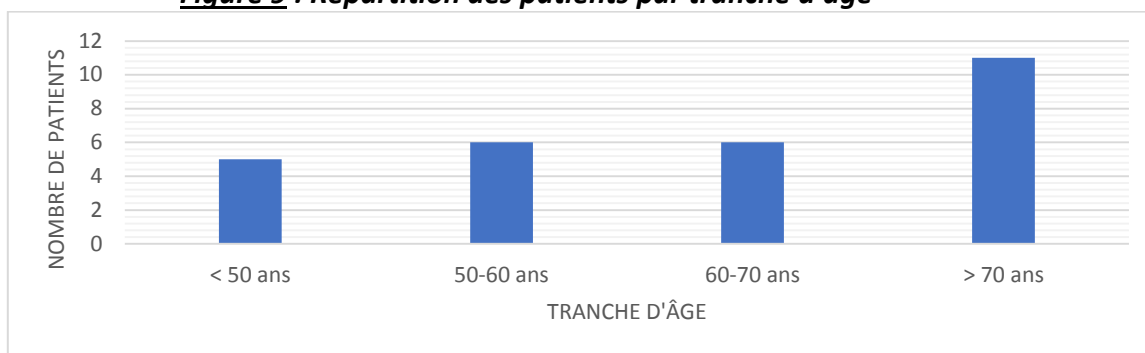
- Sexe :

Le sexe féminin était plus présent avec un sexe ratio (H/F) de 0,75.

- Âge de la population :

L'âge moyen des patients était de 65 ± 18 ans [min. 28 ; max. 94]. Les patients âgés de plus de 70 ans étaient majoritaires (39%). (Figure 9)

Figure 9 : Répartition des patients par tranche d'âge



- Poids, taille, IMC :

Le poids moyen était de 73 ± 14 kilogrammes avec une taille de 165 ± 10 centimètres. La répartition des patients selon leur indice de masse corporelle est présentée dans le tableau ci-dessous. (Tableau VIII)

Stades IMC	N=28
Maigreur	0
Corpulence normale	9
Surpoids	7
Obésité modérée	5
Obésité sévère	3
Obésité morbide	0
Non évaluable (données manquantes)	4

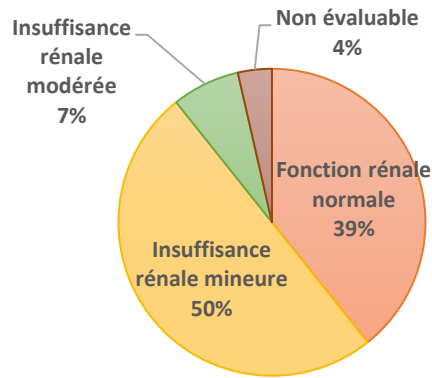
Tableau VIII: Répartition des patients selon le stade de leur indice de masse corporelle

B) Comorbidités associées :

- Évaluation de la fonction rénale :

La fonction rénale a été évaluée normale chez 39% (11/28) des patients. Une atteinte mineure de la fonction rénale était majoritairement présente (50%). Seuls 2 patients avaient une atteinte modérée et aucune insuffisance rénale au stade sévère ou terminal n'a été retrouvée. (Figure 10)

Figure 10: Répartition des patients selon le stade de l'insuffisance rénale



- Fonction hépatique :

Aucun dossier ne mentionnait la présence d'une insuffisance hépatique.

- Troubles psychiatriques :

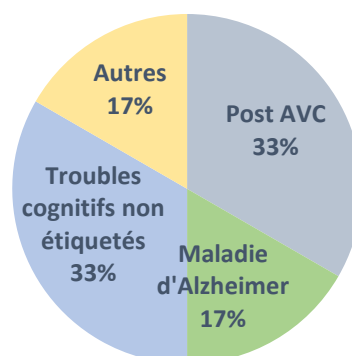
Des troubles psychiatriques étaient présents chez 4 patients traités à faible posologie, soit un pourcentage de 14,3%. On retrouvait une dépression (1/4), un état de stress post-traumatique (1/4), une psychose parkinsonienne (1/4), et des troubles de l'humeur (1/4).

L'ancienneté des troubles psychiatriques avaient pour médiane 5 ans [1 ; 50].

- Troubles neurodégénératifs et/ou neurovasculaires :

64% (18/28) des patients présentaient certains troubles neurologiques chroniques sous-jacents. On retrouvait principalement le post AVC (6/28), des troubles cognitifs non étiquetés (6/28) et la maladie d'Alzheimer (3/28). (Figure 11) Ils avaient une ancienneté médiane de 5 ans [2 ; 11].

Figure 11: Répartition des patients selon le type de pathologies neurologiques chroniques



- Existence d'un syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion :

La moitié des patients (14/28) avaient présenté un syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion.

C) Caractérisation de l'épilepsie partielle :

L'âge médian de découverte de l'épilepsie était de 59 ans [49 ; 79]. L'ancienneté médiane de l'épilepsie au moment de l'analyse était de 2 ans [1 ; 3].

L'origine structurelle était principalement l'origine en cause de l'épilepsie partielle (79%). (*Tableau IX*)

Etiologies	n (%)
Structurelle	22 (79)
Infectieuse	3 (11)
Inconnue	2 (7)
Immunologique	1 (4)
Métabolique	0 (0)
Génétique	0 (0)

Tableau IX: Répartition des patients selon l'étiologie de l'épilepsie partielle

Parmi les causes structurelles, on retrouvait essentiellement l'AVC (6/22), la tumeur (4/22), le traumatisme crânien (3/22) et les maladies neurodégénératives (3/22).

D) Traitement antiépileptique :

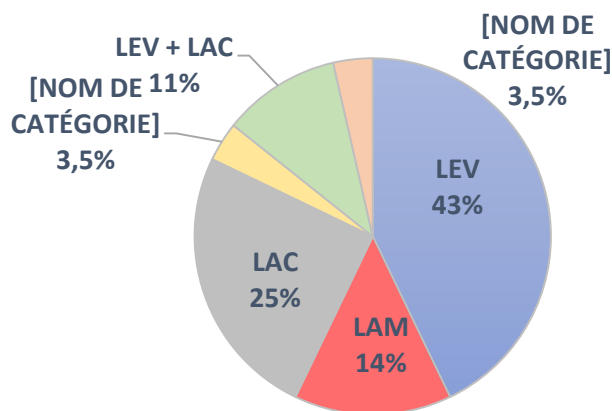
La proportion de patient traitée par le lévétiracétam était majoritaire (12/28). Puis apparaissait le lacosamide en deuxième position (7/28). Enfin, les proportions de patients traités par la lamotrigine en monothérapie ou par des associations étaient plus faibles. (*Figure 12*)

Parmi les associations, une seule molécule sur les deux était prescrite à faible dose. Concernant l'association LEV+LAC, le lévétiracétam était présent à faible dose dans 1 cas sur 3 et le lacosamide à faible dose, par conséquent, dans 2 cas sur 3. Pour LEV + LAM, l'association a été prescrite qu'une seule fois avec le lévétiracétam à faible dose. Pour l'association LAM+LAC, c'était le lacosamide qui était prescrit à faible dose.

Au total, en prenant en compte les associations, nous avons donc le lévétiracétam prescrit à faible dose chez 14 patients et le lacosamide à faible dose chez 10

patients. La proportion de patients traités par la lamotrigine à faible dose n'a pas changé avec ces remaniements. Elle était toujours de 4/28.

Figure 12: Répartition des antiépileptiques chez les patients traités par de faibles posologies



Légende : LAM= Lamotrigine ; LEV= Lévétiracétam ; LAC=Lacosamide ; LEV + LAM= Association lévétiracétam et lamotrigine ; LEV + LAC = Association lévétiracétam et lacosamide ; LAM + LAC = Association lamotrigine + lacosamide

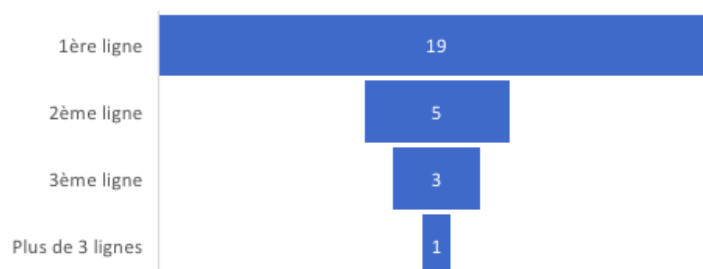
Les prescriptions de lévétiracétam étaient toujours effectuées à la posologie de 500mg/jour avec une posologie moyenne de $9,5 \pm 3,4$ mg/kg. Pour la lamotrigine, elle était de 50mg/jour avec une moyenne de $0,6 \pm 0,03$ mg/kg et pour le lacosamide, de 100mg/jour avec une moyenne à $1,5 \pm 0,37$ mg/kg.

Au moment de l'analyse, la durée moyenne de prescription des molécules à faible posologie était d'environ 17 ± 15 mois.

Dans 71,4% des cas, l'antiépileptique était prescrit en monothérapie. L'association avec d'autres antiépileptiques concernait seulement 8/28 patients (28,6%). Les autres molécules retrouvées associées étaient la gabapentine, le clobazam, l'oxcarbazépine et la carbamazépine.

Les traitements étaient majoritairement prescrits en première ligne (68%). (Figure 13)

Figure 13: Répartition des patients en fonction de la ligne de traitement



Aucune interaction médicamenteuse n'a été retrouvée. L'observance n'a pu être évaluée car cette notion n'était pas précisée dans les dossiers médicaux des patients.

Des antécédents d'effets indésirables y étaient mentionnés chez 10 patients sur 28. Ils concernaient le lévétiracétam (8/10) et le lacosamide (2/10). Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous. (*Tableau X*)

Molécule	Effet indésirable décrit	Proportion	Posologie de survenue de l'effet indésirable
Lévétiracétam	Somnolence	5/8	500mg x 2/jour
	Confusion	1/8	500mg x 2/jour
	Dépression	1/8	Non connue
	Ataxie	1/8	Non connue
Lacosamide	Confusion	1/2	100mg x2 /jour
	Somnolence	1/2	100mg x2 /jour

Tableau X : Récapitulatif des effets indésirables mentionnés dans les dossiers médicaux

L'utilisation de faible dose était justifiée dans les dossiers médicaux chez 12 patients. Parmi eux, se trouve les 10 patients ayant eu des effets indésirables. Les 2 autres raisons mentionnées étaient « un poids très faible » et « la présence de troubles cognitifs avec une tendance à la somnolence diurne ».

E) Suivi des patients :

61% (17/28) des patients étaient suivis par un neurologue.

Le suivi par la réalisation de dosages sanguins a été effectué uniquement chez deux patients. Le premier patient était traité par le lévétiracétam à la posologie de 250 mg* 2/jour. Le dosage sanguin nous donnait un faible taux de 5,06mg/L avec une norme définie entre 12 et 45mg/L au CHU de Lille. Le deuxième était, quant à lui, traité par lacosamide à la posologie de 50mg*2/jour. Le taux sanguin obtenu était normal, à 2,4mg/L, pour une norme comprise entre 1 et 10 mg/L.

4) Comparaison des patients traités à faible posologie par rapport à ceux traités avec des posologies recommandées dans le RCP

Les caractéristiques des patients traités à posologies recommandées dans le RCP sont présentées dans l'annexe 5. (Tableau XIII)

A) Analyse univariée :

Une comparaison des groupes 1 et 2 a été effectuée. Les résultats de l'analyse univariée sont présentés ci-dessous. (Tableau XI)

Premièrement, l'âge apparaît comme un facteur prédictif d'une diminution de posologie (OR estimé à 1,06, IC95% [1,03 ; 1,09], $p < 0,001$). Un regroupement par tranche d'âge montrait que les proportions de patients traités par des faibles posologies augmentaient avec l'âge tandis que les patients traités par une posologie recommandée dans le RCP étaient majoritairement plus jeunes. (Figure 14)

	OR	IC95%	p
Sexe masculin	0,60	[0,26 ; 1,41]	0,24
Age (par année)	1,06 ^A	[1,03 ; 1,09]	<0,0001
IMC (vs. Corpulence normale)			0,19
Obésité	2,91	[0,91 ; 9,35]	
Surpoids	1,87	[0,59 ; 5,94]	
Insuffisance rénale (mineure ou modérée)	3,23 ^A	[1,30 ; 8,03]	0,01
Troubles psychiatriques	0,49	[0,15 ; 1,55]	0,22
Pathologies neurovasculaires et neurodégénératives	3,43 ^A	[1,41 ; 8,32]	0,007
Syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion	29,00 ^A	[7,38 ; 113,98]	<0,0001
Age de découverte de l'épilepsie (par année)	1,05 ^A	[1,03 ; 1,07]	<0,0001
Ancienneté de l'épilepsie (par année)			
Si ancienneté ≤ 10 ans	1,03	[0,97 ; 1,11]	0,35
Si ancienneté ≥ 10 ans	0,76 ^B	[0,64 ; 0,90]	0,002
Étiologie de l'épilepsie (vs. inconnue)			0,20
Structurelle	3,85	[0,83 ; 17,79]	
Génétique, métabolique, infectieuse ou immunologique	4,67	[0,72 ; 30,23]	
Traitement actuellement prescrit (vs. Lévéti racétam)			0,31
Lacosamide	0,58	[0,20 ; 1,68]	
Lévéti racétam + Lacosamide	0,43	[0,11 ; 1,73]	
Autre	1,55	[0,46 ; 5,21]	
Ligne de traitement (vs. 1ère ligne)			0,02
2ème ligne	0,79	[0,23 ; 2,67]	
3ème ligne	1,18	[0,24 ; 5,89]	
Plus de 3 lignes	0,04 ^B	[0,01 ; 0,30]	
Autres traitements antiépileptiques associés	0,30 ^B	[0,10 ; 0,85]	0,02
Antécédents d'effets indésirables avec le traitement antiépileptique prescrit	2,57	[1,00 ; 6,60]	0,05
Suivi par un neurologue	0,17 ^B	[0,06 ; 0,48]	0,0007

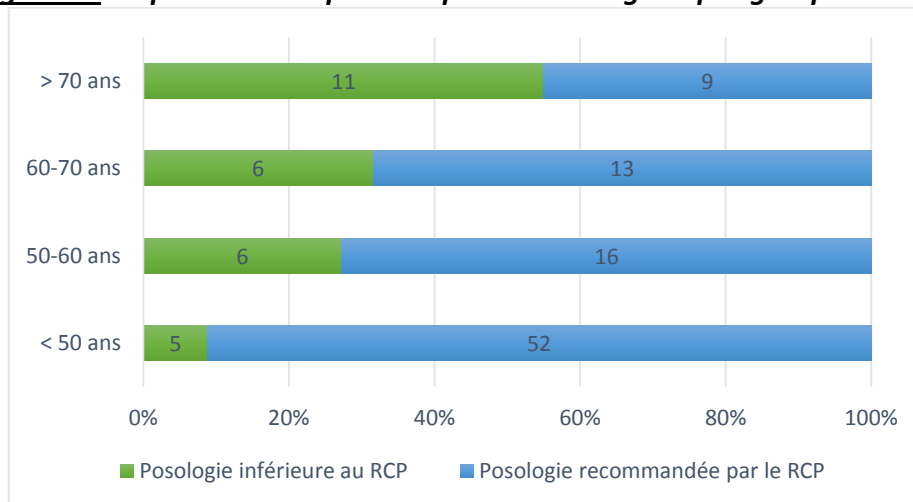
Tableau XI: Résultats de la comparaison en analyse univariée

Légende : OR= Odds ratio ; IC=Intervalle de confiance ; p=seuil de significativité ; A : différence significative en faveur d'une faible posologie de prescription ; B : Différence significative en faveur d'une posologie conforme au RCP

De même, l'âge de découverte de l'épilepsie apparaît à risque de diminution de dose (OR estimé à 1,05, IC95% [1,03 ; 1,07], $p < 0,0001$). Les autres facteurs prédictifs mis en évidence de manière significative était une altération de la fonction rénale (OR estimé à 3,23, IC95% [1,30 ; 8,03], $p = 0,01$), l'existence de pathologies neurologiques sous-jacentes (OR à 3,43, IC95% [1,41 ; 8,32], $p = 0,007$) et l'existence d'un syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion (OR estimé à 29, IC95% [7,38 ; 113,98], $p < 0,0001$)

A contrario, certains facteurs orientaient significativement vers la prescription des antiépileptiques avec une posologie conforme aux recommandations. Nous avons obtenu comme facteur, une ancienneté de l'épilepsie supérieure à 10 ans (OR estimé à 0,76, IC95% [0,64 ; 0,90], $p = 0,002$), plus de 3 lignes de traitements antiépileptiques (OR estimé à 0,04, IC95% [0,01 ; 0,30], $p = 0,02$), une association avec d'autres traitements antiépileptiques (OR estimé à 0,30, IC95% [0,10 ; 0,85], $p = 0,02$) et un suivi par un neurologue (OR estimé à 0,17, IC95% [0,06 ; 0,48], $p = 0,0007$). (Tableau XI)

Figure 14: Répartition des patients par classe d'âge et par groupe



B) Analyse multivariée :

Un modèle multivarié a également pu être construit. (*Tableau XII*)

	OR	IC 95%	p
Pathologies neurovasculaires et neurodégénératives	3,43	[1,11 ; 10,67]	0,03
Syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion	16,93	[3,83 ; 74,85]	0,0002
3 lignes de traitement ou moins	21,53	[2,40 ; 193,26]	0,006

Tableau XII: Facteurs associés à une diminution de dose mis en évidence par la réalisation d'un modèle multivarié

Légende : OR= Odds ratio ; IC=Intervalle de confiance ; p=seuil de significativité

Dans ce modèle, les facteurs de risques associés à une posologie inférieure au RCP étaient la présence de certaines pathologies neurologiques (OR estimé à 3,43, IC95% [1,11 ; 10,67], p=0,03), l'existence dans l'année précédant l'inclusion d'un syndrome confusionnel (OR estimé à 16,93, IC95% [3,83 ; 74,85], p=0,0002) et le fait d'avoir moins de 3 lignes de traitement (OR estimé à 21,53, IC95% [2,40 ; 193,26], p=0,006).

V) DISCUSSION

Cette étude a permis de répondre au premier objectif fixé et de réaliser un état des lieux de la population de patients épileptiques traités par la lamotrigine et/ou le lévétiracétam et/ou le lacosamide à des doses inférieures à celles recommandées dans les RCP. De plus, au moyen d'un échantillon traité par des posologies d'entretien recommandées dans les RCP, échantillon dit de référence, nous avons pu répondre au deuxième objectif qui était de comparer ces deux groupes afin de mettre en évidence des facteurs potentiellement associés à une diminution de dose. Vingt-huit patients traités à faibles posologies ont été inclus, représentant environ 25% des sujets de notre étude. Les posologies retrouvées chez ces patients étaient toujours les mêmes selon la molécule à savoir 500mg par jour pour le lévétiracétam, 50mg par jour pour la lamotrigine et 100mg par jour pour le lacosamide.

Les posologies obtenues correspondent aux doses initiales présentes dans les RCP (45,65,66). Leur prescription au long cours n'est pas recommandée et les doses doivent être augmentées au bout d'une à deux semaines selon la molécule, jusqu'à une dose minimale efficace. Dans les RCP du lévétiracétam et du lacosamide, des DME y sont mentionnées (65,66). Pour la lamotrigine, il s'agit d'une dose usuelle d'entretien (45). C'est à partir de celles-ci que les deux groupes de l'étude ont été constitués. Ces recommandations de posologies sont basées sur les résultats d'efficacité mis en avant au cours des études cliniques effectuées avant la mise sur le marché. Utiliser de plus faible dose ne permet pas de garantir l'efficacité démontrée au cours de ces essais. Toutefois, ceux-ci manquent souvent de représentativité de la population à traiter dans la vie réelle, avec d'une part la présence de critères qui excluent certaines populations à risques, et d'autres part par une durée et un nombre de patients inclus limités.

Contrairement aux antiépileptiques de première génération et chez les enfants, les recommandations posologiques des RCP du lévétiracétam, de la lamotrigine et du lacosamide, ne sont pas ajustées au poids, ce qui peut paraître inadapté face à des poids extrêmes. Dans notre étude, une prescription à faible posologie était justifiée dans le dossier médical par le faible poids de la patiente. Dans la littérature, un ajustement de la posologie au poids est parfois retrouvé (30,67). Les recommandations de l'HAS sur la prise en charge des épilepsies graves mentionnent des posologies de 20-40mg/kg pour le lévétiracétam et de 1-5mg/kg pour la

lamotrigine, le lacosamide n'y figurant pas (67). Cependant, elles sont très largement supérieures aux posologies moyennes retrouvées dans notre échantillon qui étaient de 9,5mg/kg pour le lévétiracétam et de 0,6mg/kg pour la lamotrigine.

Des adaptations posologiques sont recommandées dans les RCP pour certains stades d'insuffisance rénale et hépatique en fonction de la molécule (45,65,66). Concernant la fonction rénale, une réduction de doses est suggérée à partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 60 millilitres par minutes pour le lévétiracétam et à partir de 30ml/min pour le lacosamide (68). Aucune adaptation n'est recommandée pour la lamotrigine (69). Dans notre étude, l'atteinte de la fonction rénale a été associée à la prescription des antiépileptiques à faible posologie de manière significative. 50% des patients présentaient une insuffisance rénale mineure et seulement 7% une atteinte modérée. Or, l'atteinte mineure ne justifie pas une adaptation posologique quel que soit la molécule. En conséquence, le lien entre l'atteinte rénale de notre échantillon et l'utilisation de faibles doses n'est donc pas cohérent avec les recommandations posologiques des RCP.

En ce qui concerne la fonction hépatique, elle avait été retrouvée normale chez l'ensemble des sujets de notre étude. Cependant, le recueil de cette donnée n'était pas effectué sur le calcul d'un score comme celui de Child-Pugh mais uniquement sur la mention dans les dossiers médicaux, ce qui peut entraîner une sous-estimation de ce constat.

En dehors des RCP, la revue de la littérature réalisée sur l'utilisation de faibles posologies de ces 3 antiépileptiques dans le traitement de l'épilepsie et chez l'adulte n'a abouti qu'à très peu d'études. Concernant la lamotrigine, l'étude de Maurii Llerda et Al. donne des arguments en faveur de faibles doses chez les personnes âgées. En effet, une réduction du nombre de crises de l'ordre de 89% avait été montrée avec une posologie moyenne de lamotrigine à 72,17mg/jour dont 50% des patients traités à la posologie de 50mg/jour (70). Concernant le lévétiracétam, la recherche dans les bases de données en utilisant les termes « low-dose », « very low-dose » ou « subtherapeutic » a permis d'obtenir une étude. Elle montrait l'efficacité sur un an de faibles doses de lévétiracétam mais l'âge moyen de l'échantillon inclus était de 13 ans (71). Pour le lacosamide, aucune étude n'a été publiée à faible dose à notre connaissance. Face à ce manque de données, la comparaison de notre étude avec la littérature est donc difficilement réalisable.

Les guidelines actuelles recommandent d'initier le traitement par une monothérapie (39). La plupart des patients traités par de faibles posologies dans notre étude s'accordent avec ces recommandations puisqu'ils étaient principalement en monothérapie avec une première ligne de traitement.

De plus, il est recommandé de prescrire les antiépileptiques à dose minimale efficace, de façon à limiter la survenue d'effets indésirables (39). Dans notre étude, ils étaient les principales justifications retrouvées dans la prescription à faible posologie. Avec le lévétiracétam, la survenue d'une somnolence avait entraîné une diminution de la posologie à 500mg/jour chez 5 patients. La somnolence fait partie des effets indésirables fréquemment cités lors des études de tolérance et sa survenue semble être corrélée à la dose prescrite même si cela n'est pas clairement démontrée (30,66). Les autres effets indésirables également mentionnés dans notre étude sous lévétiracétam étaient, la confusion, la dépression et l'ataxie. Ils sont également très décrits. Pour le lacosamide, la confusion et la somnolence qui sont des effets indésirables fréquents et dose-dépendant, avaient motivé la réduction de dose à 100mg/jour chez deux patients (63). Pour la lamotrigine, aucun effet indésirable n'était mentionné dans les dossiers médicaux des patients traités à faible dose.

L'épilepsie voit son incidence nettement augmenter après 65 ans (9). Dans notre étude, l'âge de découverte de l'épilepsie et par conséquent l'âge des patients ont été mis en évidence dans l'analyse univariée comme facteurs associés à une diminution de posologie. Or, aucune adaptation n'est recommandée chez les personnes âgées dans les RCP sauf en cas d'atteinte associée de la fonction rénale pour le lévétiracétam et le lacosamide (65,66). Cependant, l'inclusion des sujets âgés dans les essais cliniques est souvent limitée (72,73). Par exemple, dans une étude regroupant 3 essais pivot du lévétiracétam, la moyenne d'âge était de 37 ans avec une inclusion limitée à 70 ans (74), ce qui est relativement jeune par rapport à l'âge moyen de notre population de 65 ± 18 ans. Autre exemple, dans l'étude pivot du lacosamide étudiant l'efficacité et la tolérance sur 444 patients épileptiques, la moyenne d'âge retrouvée était de 41,9 ans avec 82,9% des patients âgés entre 18 et 65 ans et seulement 14% avaient plus de 65 ans (75). De ce fait, l'extrapolation des recommandations du RCP issues des résultats des essais cliniques, peut être discutée chez la personne âgée.

En phase 4, de nombreuses études se sont intéressées à ce point (76). Elles insistent sur l'importance d'une prise en charge spécifique en raison des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement mais aussi par la présence de terrains plus fragiles avec des comorbidités, des médicaments associés, et une susceptibilité aux effets indésirables plus prononcée (77,78). De plus, ils sont souvent en faveur de l'utilisation de faibles doses mais sans préciser si celles-ci se doivent d'être inférieures à la dose minimale efficace recommandée dans les RCP (10,30,79,80). Quelques études traitant spécifiquement du lévétiracétam, de la lamotrigine ou du lacosamide chez les personnes âgées ont été retrouvées. Concernant le lévétiracétam, Conti et Al. ont étudié son profil pharmacocinétique chez les personnes âgées et très âgées et ont montré qu'une réduction de dose de 30% après 66 ans, et de 50% après 81 ans, par rapport aux posologies recommandées chez l'adulte jeune, devrait être appliquée (81). A la différence du lévétiracétam, les études des profils pharmacocinétiques du lacosamide et de la lamotrigine n'entraînent pas d'adaptations de posologies chez les personnes âgées (82,83). Une étude rétrospective montre l'efficacité et la bonne tolérance du lévétiracétam et du lacosamide chez les personnes âgées avec des posologies moyennes de $1281 \pm 378,15$ mg de lévétiracétam et de $204,51 \pm 88,51$ mg de lacosamide, suggérant l'utilisation de faibles posologies (84). L'étude de Maurii Llerda et Al. montre une efficacité de la lamotrigine à faible dose chez les personnes âgées (70).

Aussi, de nombreux liens bidirectionnels et plurifactoriels entre l'épilepsie et des pathologies neuropsychiatriques sont décrits. Dans notre étude, l'existence de certains troubles neurovasculaires et/ou neurodégénératifs était corrélée significativement à l'utilisation de faibles posologies et donc à une certaine crainte de la part du prescripteur. Dans la littérature, des liens entre l'épilepsie et des perturbations cognitives dont la maladie d'Alzheimer ont été démontrés avec une causalité qui semble être bidirectionnelle (85–87). De plus, lorsqu'aucune cause apparente n'est responsable de l'épilepsie, une étude prospective montre qu'il serait intéressant de suivre les patients afin de s'assurer de l'absence d'évolution vers une maladie d'Alzheimer prodromale (88). Dans notre étude, les troubles cognitifs non étiquetés et la maladie d'Alzheimer touchaient 50% des patients traités à faible posologie. Ce chiffre peut être expliqué en partie par l'âge de notre échantillon et par le recrutement au CHU de Lille qui est un centre de soins tertiaire.

Parallèlement, certains antiépileptiques peuvent être responsables d'une détérioration cognitive, d'autant plus lorsqu'il existe des pathologies neurologiques sous-jacentes (48). Toutefois, le lévétiracétam, la lamotrigine et le lacosamide ne semblent pas avoir d'impact cognitif négatif, à la différence des antiépileptiques de première génération (48,57). La recherche d'études utilisant ces antiépileptiques à faibles posologies dans la maladie d'Alzheimer a permis d'obtenir une étude montrant l'efficacité et une bonne tolérance du lévétiracétam avec une posologie moyenne de 956mg/jour, signifiant que certains patients étaient traités par des posologies inférieures à l'AMM (89). Dans une revue étudiant l'épilepsie chez des patients atteints d'Alzheimer, les posologies de lamotrigine et de lévétiracétam mentionnées étaient respectivement de 25 à 500mg/jour et de 250-2000mg/jour (90). De plus, le lévétiracétam et la lamotrigine semblent être des molécules de premier choix dans la maladie d'Alzheimer au vu de leur profil cognitif favorable (90). Le lacosamide n'a pas été étudié dans la maladie d'Alzheimer à notre connaissance et d'une manière générale, les études de phase 4 le concernant sont peu nombreuses compte-tenu du manque de recul.

D'autre part, l'existence d'un épisode confusionnel aigu dans l'année précédant l'inclusion apparaissait également associée significativement à une faible dose. Il a été retrouvé chez un patient sur deux traités par des posologies inférieures au RCP. De manière générale, le syndrome confusionnel est révélateur d'un état de fragilité et doit faire craindre à l'existence de troubles cognitifs sous-jacents notamment dans une population âgée (91,92). De plus, les 3 antiépileptiques de notre étude peuvent être responsables de confusion mais le lien entre la préexistence d'un syndrome confusionnel et la survenue d'une confusion sous traitement n'a pas été démontré.

A contrario, la présence de troubles psychiatriques n'a pas entraîné plus de prescriptions à faibles posologies de manière significative dans notre étude. Ce résultat est à première vue surprenant au vu des liens entre épilepsie et troubles psychiatriques. Les effets indésirables psychiatriques sont bien décrits avec le lévétiracétam (49), ce qui n'en fait pas la molécule la plus appropriée en cas d'antécédents de troubles psychiatriques chez un patient. Face à ce constat, le taux d'inclusion élevé des patients traités par le lévétiracétam, 43% en monothérapie, peut expliquer la faible proportion de troubles psychiatriques obtenue lors de cette l'étude. Cependant, les troubles psychiatriques sont souvent sous-estimés chez les patients épileptiques (49). De plus les modalités de recherche de leur présence sur la simple mention dans les dossiers médicaux de notre étude peuvent entraîner

d'autant plus une sous-estimation. L'évaluation de ces troubles sur la base de scores tels que le DMS 5 aurait permis d'être plus précis dans le recueil de données (93).

Devant la prescription de faibles posologies, se pose la question de l'efficacité. Le caractère rétrospectif de cette étude ne permettait pas de juger cliniquement l'efficacité comme cela est recommandé (94). Seule la stabilité du traitement antiépileptique sur 3 mois, comme critère d'inclusion, était en faveur d'une efficacité, d'autant plus devant une durée moyenne de prescription à faibles posologies obtenue de 17 mois.

D'autre part, l'adaptation posologique par la réalisation de dosages plasmatiques/sériques n'est pas recommandée en routine pour le lévétiracétam, la lamotrigine et le lacosamide (95–97), à la différence de la phénytoïne où ils sont recommandés à cause de sa cinétique non linéaire ne permettant pas de prédire la concentration en fonction de la dose utilisée (98). Les liens entre les concentrations et l'efficacité ne sont pas clairement établis, ce qui ne permet pas d'adapter la posologie en fonction de la concentration obtenue. En effet, des patients pourront répondre avec une concentration plasmatique infra-thérapeutique alors que d'autres ne vont pas répondre avec une concentration dans les normes. Pour cette raison, il est recommandé de juger cliniquement l'efficacité. Pour la lamotrigine, le lien entre la concentration et la toxicité est mieux établi et son métabolisme à l'origine d'interactions médicamenteuses justifie un peu plus son utilisation par rapport au lévétiracétam et au lacosamide (96). De plus, la réalisation de dosages sériques représente un coût et devant l'absence de preuves de cette relation concentration-efficacité, ils sont réservés à certaines situations. Ils peuvent être prescrits pour vérifier l'observance, l'absence de surdosage ou pour déterminer une dose individuelle efficace pour anticiper des changements de situations à l'origine de variations de la pharmacocinétique telles que l'âge ou la grossesse (94).

Dans notre étude, uniquement deux patients avaient bénéficié d'un dosage sérique de l'antiépileptique et les raisons de leurs réalisations n'étaient pas précisées. Un patient traité par le lévétiracétam à 500mg/jour avait un taux sérique inférieur à la norme définie et cela n'avait pas entraîné de modifications de posologie. Pour le deuxième patient qui était traité par le lacosamide à faible posologie, la concentration sérique était revenue dans l'intervalle défini.

Enfin, le suivi par le neurologue n'orientait pas vers une prescription de l'antiépileptique à de faibles posologies. Cependant, ce résultat est à interpréter avec

précaution. Le suivi par le neurologue était important dans la population globale de l'étude (83%) et il a pu être surestimé d'une part par la sélection des services de neurologie dans les critères d'inclusion et d'autre part par les conditions de recueil de cette variable qui considérait qu'un seul courrier de consultation en neurologie était suffisant pour dire que le patient était suivi.

Devant l'absence d'études réalisées sur la base de faibles doses et la complexité de prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie, notre travail présente donc l'originalité de faire un premier état des lieux de ces 3 antiépileptiques utilisées dans le traitement de l'épilepsie partielle. Cependant, notre étude présente certaines limites.

Premièrement, son caractère rétrospectif influence la qualité de nos résultats qui dépendent de l'exhaustivité et de la qualité de l'information contenue dans les dossiers médicaux. Deuxièmement, le caractère monocentrique limite la représentativité de notre échantillon, d'autant plus avec la sélection des services de neurologie, de soins de suite et de rééducation et de gériatrie. Troisièmement, malgré un fichier d'extraction conséquent, le nombre de sujets inclus dans notre étude est limité et ne nous a pas permis d'effectuer une analyse par molécule. Aussi, l'inclusion des patients traités à faible dose par la lamotrigine est insuffisante. Avec seulement 4 patients, la lamotrigine n'influence que très peu les résultats obtenus. La principale cause d'exclusion était due au critère d'inclusion « stabilité du traitement sur au moins 3 mois » qui nécessitait au moins deux courriers médicaux à au moins 3 mois d'intervalle. Cependant, ce critère était nécessaire pour nous assurer qu'il s'agissait bien de la posologie d'entretien choisie par le médecin et qu'elle engendrait un minimum de stabilité de la maladie. Quatrièmement, la recherche de certaines notions dont l'atteinte hépatique, les antécédents neurologiques ou psychiatriques manquait d'exhaustivité. Elle reposait sur la mention dans les dossiers médicaux et non sur une évaluation de scores. Enfin, l'absence de jugement d'efficacité clinique et le manque de recul sont également des limites à citer.

Notre étude engage donc à la réalisation d'autres études. En effet, il pourrait être intéressant d'évaluer l'efficacité sur le long terme de ces faibles posologies, notamment par le suivi de patients traités avec de « faibles » posologies dont l'efficacité serait jugée cliniquement à l'aide, par exemple, de la tenue d'un agenda de crises. Il pourrait être appréciable également de réaliser des EEG de contrôle. De plus, la démonstration d'une efficacité corrélée à la concentration plasmatique obtenue serait un atout considérable pour optimiser les posologies.

D'autre part, afin de confirmer nos résultats, la réalisation d'une étude prospective et multicentrique sur un plus grand échantillon de patients, en ciblant une molécule antiépileptique pourrait être réalisée. L'idéal serait d'obtenir un score de fragilité spécifique de l'épilepsie qui permettrait d'orienter, d'adapter et de faciliter la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie.

Enfin, cette étude montre l'importance du lien pharmacien-médecin. Le pharmacien garant du bon usage du médicament, notamment par le respect des mentions légales du RCP, doit travailler en collaboration avec le médecin pour comprendre les problématiques de terrain l'orientant vers des prescriptions hors AMM.

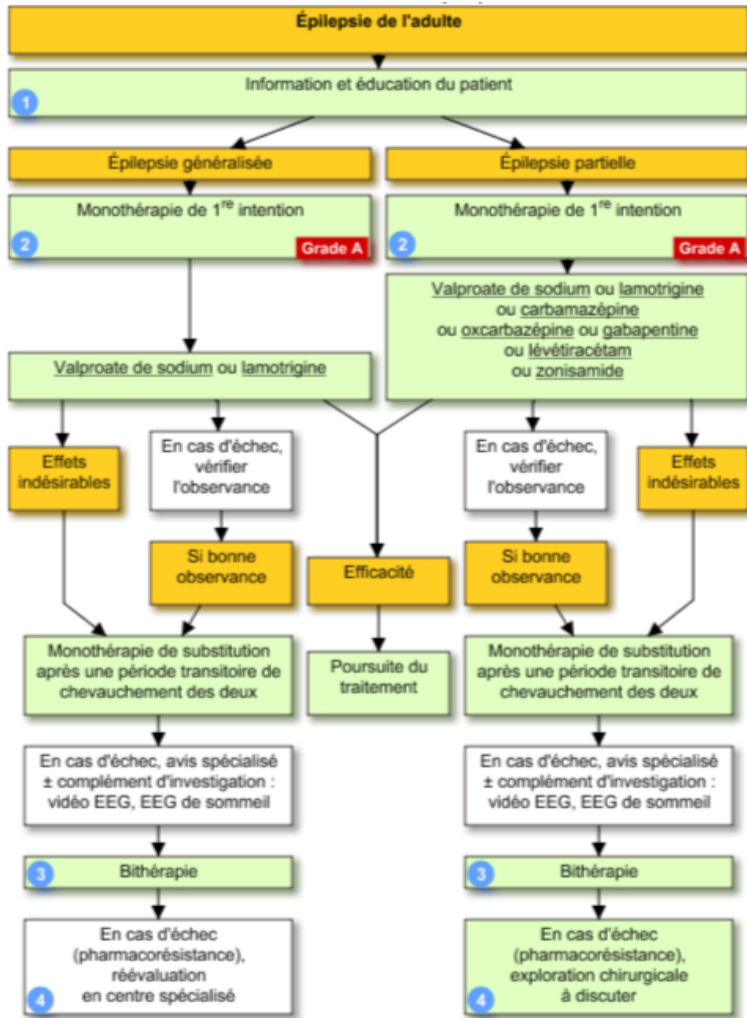
CONCLUSION

Cette étude a permis de faire un état des lieux des prescriptions de lévétiracétam, de lamotrigine et de lacosamide dans le traitement de l'épilepsie partielle chez l'adulte et notamment de leurs utilisations à « faibles » posologies.

Environ 25% des patients inclus étaient traités par des posologies d'entretien inférieures à l'AMM. La justification de l'utilisation d'une telle posologie était présente dans 42% des dossiers médicaux et faisait généralement suite à des effets indésirables survenues à plus fortes posologies. La comparaison avec les patients traités par des posologies recommandées dans les RCP a permis de mettre en évidence des facteurs associés à l'utilisation de ces faibles doses. On y retrouvait l'âge dont l'âge de découverte de l'épilepsie, la présence de troubles neurovasculaires ou neurodégénératifs, l'existence d'un syndrome confusionnel dans les antécédents récents du patient et une atteinte de la fonction rénale. Le fait d'être en premières lignes de traitement était également en faveur d'une prescription à faible posologie. Bien que l'efficacité clinique n'ait pas été jugée dans cette étude, la durée moyenne de prescription à faible posologie est en faveur d'une certaine efficacité.

Enfin, l'analyse de la littérature effectuée au cours de cette étude a montré qu'il existait un manque de données nécessaires au clinicien pour l'aider dans l'adaptation posologique face à certaines situations.

Annexe 1 : Recommandations de la prise en charge de l'épilepsie de l'adulte, Vidal reco, mise à jour le 16 avril 2019



Annexe 2: Les stades de l'insuffisance rénale (99)

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Pas d'insuffisance rénale*	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire.
 * Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologiques ou/et biologiques ou/et morphologiques.

Annexe 3: Fiche de recueil

N° fiche :

Date de recueil :

Informations générales

1- Initiales : _____

2- Sexe : 1- Féminin 2- Masculin

3- Age (en années) : _____

4- Poids (en kgs) : _____

5- Taille (en cm) : _____

6- IMC : _____

- 1- + de 40 : Obésité morbide
- 2- 35-40 : Obésité sévère
- 3- 30-35 : Obésité modérée
- 4- 25-30 : Surpoids
- 5- 18,5-25 : Corpulence normale
- 6- 16,5-18,5 : Maigreur
- NC

Fonction rénale

Bilan sanguin du : _____

Créatinine (en mg/L) : _____

7- Clairance (en ml/min) : _____

- 0- Cl>90 : Absence d'insuffisance rénale
- 1- 60<Cl<89 : IR mineure
- 2- 30<Cl<59 : IR modérée
- 3- 15<Cl<29 : IR sévère
- 4- Cl<14 ml/min : IR terminale
- NC

Formule utilisée pour calculer la clairance : _____

Fonction hépatique

8 - Notion d'insuffisance hépatique dans le dossier médical :

- 1- oui
- 0- non

Comorbidités associés

9- Troubles psychiatriques :

- 1- oui
- 0- non

10- Si oui, préciser :

- 1- Troubles bipolaires
- 2- Psychoses
- 3- Syndrome dépressif
- 4- Autres : _____

11- Si oui, préciser ancienneté : _____

12- Pathologies neurologiques chroniques sous-jacentes :

1- oui 0- non

13- Si oui préciser :

- 1- Post-AVC
- 2- Maladie de Parkinson
- 3- Maladie d'Alzheimer
- 4- Troubles cognitifs
- 5- Autres : _____

14- Si oui, préciser ancienneté : _____

15- Syndrome confusionnel dans l'année précédant l'introduction :

- 1- oui
- 0- non

Caractéristiques de la maladie épileptique

16- Age de découverte de l'épilepsie (en années) : _____

17- Ancienneté épilepsie (en années) : _____

18- Type de crises :

- 1- Généralisée
- 2- Focale
- 3- Inconnue
- 4- Inclassable

19- Étiologie :

- 1- Génétique
- 2- Structurelle
 - 1- AVC
 - 2- Traumatisme crânien
 - 3- tumorale
 - 4- Dégénérative
 - 5- Autre : _____
- 3- Métabolique
- 4- Infectieuse
- 5- Immunologique
- 6- Inconnue

N° fiche :
Date de recueil :

Traitement antiépileptique

20- Traitement actuellement prescrit :

- 1- Lévétiracétam
- 2- Lamotrigine
- 3- Lacosamide
- 4- Lévétiracétam + Lamotrigine
- 5- Lévétiracétam + Lacosamide
- 6- Lamotrigine + Lacosamide

21- Posologie molécule 1 :

Posologie (en mg/jour)

- 1- Posologie recommandée par le RCP
- 2- Posologie inférieure à celle du RCP

22- Si association, posologie molécule 2 :

- 1- Posologie recommandée par le RCP
- 2- Posologie inférieure à celle du RCP

23- Si AE prescrit à faible dose, préciser l'ancienneté du traitement (en mois) :

24- Traitement de :

- 1- 1^{ère} ligne
- 2- 2^{ème} ligne
- 3- 3^{ème} ligne

Si 2 ou 3, préciser le(s) traitement(s) antérieur(s) :

25- Autres traitements antiépileptiques associés :

- 1- oui
- 0- non

Si oui, préciser les molécules :

26- Suivi du traitement par un neurologue :

- 1- oui
- 0- non

27- Existence d'interactions médicamenteuses avec le traitement chronique :

- 1- oui
- 0- non

Si oui, préciser les molécules :

28- Antécédents d'effets indésirables sous le traitement antiépileptique :

- 1- oui
- 0- non

Si oui

préciser : _____

29- Si AE prescrit à faible dose, la justification est existante dans le dossier médical :

- 1- oui
- 0- non

Si oui

préciser : _____

30- Dosage sanguin de l'AE :

- 1- oui
- 0- non

Si oui

préciser : _____

Annexe 4: Caractéristiques des patients traités avec des posologies recommandées dans les RCP (Tableau XIII)

	N=90	Données manquantes (n)
CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES		
Sexe ratio (Femme/Homme)	0,8	0
Age moyen ± écart type (années)	46 ± 18	0
Poids moyen ± écart type (kilogrammes)	74 ± 16	13
Taille moyenne ± écart type (centimètres)	171 ± 10	28
IMC		27
Corpulence normale	36 (58%)	
Surpoids	16 (24%)	
Obésité modérée	8 (13%)	
Obésité sévère	2 (3%)	
Obésité morbide	1 (2%)	
COMORBIDITÉS ASSOCIÉES		
Fonction rénale		16
Fonction rénale normale	51 (69%)	
Insuffisance rénale mineure	20 (27%)	
Insuffisance rénale modérée	3 (4%)	
Présence d'insuffisance hépatique	1 (1%)	0
Troubles psychiatriques associés	23 (26%)	0
Syndrome dépressif	14 (61%)	
Autres		
Association de deux troubles psychiatriques		
Psychoses		
Troubles bipolaires		
Ancienneté des troubles (années)		16
Pathologies neurovasculaires et/ou neurodégénératives	31 (34%)	0
Troubles cognitifs	20 (65%)	
Post AVC	6 (19%)	
Autres	4 (13%)	
Association de 2 pathologies neurodégénératives	1 (3%)	
Maladie d'Alzheimer	0 (0%)	
Maladie de Parkinson	0 (0%)	
Ancienneté de la pathologie (années)		16
Syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion	3 (3%)	0
CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉPILEPSIE		
Age de découverte de l'épilepsie (années)	32 [16 ; 56]	0
Ancienneté de l'épilepsie (années)	8 [1 ; 19]	0
Étiologie de l'épilepsie		0
Structurelle	60 (67%)	
Inconnue	21 (23%)	
Génétique	4 (4%)	
Infectieuse	2 (2%)	
Immunologique	2 (2%)	
Métabolique	1 (1%)	
TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE		
Posologie moyenne (milligrammes)		0
Lévétiracétam	2168 ± 818	
Lamotrigine	300 ± 118	
Lacosamide	337 ± 116	
Ligne de traitement		4
1ère ligne	30 (35%)	
2ème ligne	10 (12%)	
3ème ligne	4 (5%)	
Plus de 3 lignes	42 (49%)	
Autres traitements antiépileptiques associés		0
Existence d'interactions médicamenteuses	38 (42%)	0
Antécédents d'effets indésirables avec le traitement antiépileptique prescrit	16 (18%)	0
SUIVI SOUS TRAITEMENT		
Suivi par un neurologue	81 (90%)	0
Dosages des antiépileptiques	31 (34%)	0

Tableau XIII : Caractéristiques des patients traités avec des posologies recommandées dans les RCP

BIBLIOGRAPHIE

1. INSERM Épilepsie- La science pour la santé. 2018 [cité 25 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
2. Épilepsie. World Health Organization. [cité 25 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
3. Ryvlin P, Tomson T, Montavont A. Surmortalité et mort soudaine inattendue dans l'épilepsie. *La Presse Médicale*. 1 juin 2009;38(6):905-10.
4. Olschewski DN, Bauer PR, Sander JW. Chapter 1 - The comorbidities of epilepsy: A conceptual framework. In: Mula M, éditeur. *The Comorbidities of Epilepsy*. Academic Press; 2019 [cité 10 mai 2019].
5. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The Lancet Neurology*. mai 2011;10(5):446-56.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. avr 2014;55(4):475-82.
7. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Crises épileptiques et épilepsie : définitions proposées par la Ligue internationale contre l'épilepsie et le Bureau international pour l'épilepsie. *Epilepsies*. 6 sept 2005;17(3):129-32.
8. Société Française de Neurologie, Prise en charge d'une première crise d'épilepsie chez l'adulte. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: http://www.sfnu.org/upload/consensus/rbp_epilepsie_premiere_crise_epilepsie.pdf
9. Werhahn KJ. Epilepsy in the Elderly. *Dtsch Arztebl Int*. févr 2009;106(9):135-42.
10. De Toffol B. Épilepsie chez le sujet âgé. *EMC - Neurologie*. juill 2004;1(3):330-44.
11. Derambure P. Symptomatologie des crises d'épilepsie du sujet âgé. *Epilepsies*. 1 juill 2009;21 (3):221-5.
12. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *The Lancet*. avr 2000;355(9213):1441-6.
13. Volpe-Gillot L. Troubles cognitifs, démence et épilepsie. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. 1 août 2007;5(1):31-40.
14. Toffol B de. Troubles psychiatriques de l'épilepsie chez l'adulte. *EMC Psychiatrie*. 2013; 10(1):1-14
15. Toffol B de, Corcia P, Praline J, Mondon K. L'ère de la prise en charge globale et de la qualité de vie Impact et enjeux des comorbidités psychiatriques dans les épilepsies. *Epilepsies*. 1 oct 2007; 19(4):231-41.
16. Picot M-C, Jallon P. Mortality and epilepsy. *Epilepsies*. 1 juill 2007; 19(3):151-6.
17. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):512-21.
18. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. mai 1993;34(3):453-8.
20. Le Reste P-J, Biraben A. Étiologies des épilepsies. *EMC - Neurologie*. janv 2011;8(1):1-10.
21. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Review of Neurotherapeutics*. juin 2011;11(6):861-76.
22. Lamy C. Épilepsie et accident vasculaire cérébral. *Revue Neurologique*. 1 oct 2008;164(10):841-5.
23. Kosakevitch-Ricbourg L. Traumatismes crâniens légers : définition, classifications,

- pronostic. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. sept 2006;107(4):201-5.
24. Dupont S. Épilepsie et tumeurs cérébrales. *Revue Neurologique*. juin 2008;164:517-22.
 25. Masson E. Epilepsie du sujet âgé ayant une maladie d'Alzheimer. *Revue neurologique*. Octobre 2009 Vol 165-n°10S1 P.30-31
 26. Millogo A. Neurocysticercose et épilepsie. *Revue Neurologique*. 1 avr 2015;171:A203-4.
 27. Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012;54(5):397-406.
 28. Netgen. Epilepsies d'origine auto-immune. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-247/Epilepsies-d-origine-auto-immune>
 29. Dravet Syndrome. Epilepsy Foundation. [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/dravet-syndrome>
 30. Thomas P. Traitement médical des épilepsies. *EMC - Neurologie*. 1 oct 2004;1(4):390-414.
 31. Loizon M, Rheims S. Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante. *La Presse Médicale*. 1 mars 2018;47(3):234-42.
 32. HAS, Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Mars 2014.
 33. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets. *Epilepsy & Behavior*. Mars 2013;26(3):440-9.
 34. Dupont S. Traitement médical de l'épilepsie de l'adulte. *EMC neurologie* 2014; 11(2):1-14
 35. Netgen. Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie. *Revue Médicale Suisse*. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-247/Traitement-medicamenteux-actuel-de-l-epilepsie>
 36. Commission de la transparence, Vimpat [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/201807/vimpat_synthese_ct16249.pdf
 37. Navarro V. Médicaments anti-épileptiques. *La Presse Médicale*. 1 mars 2011;40(3):271-8.
 38. Faure S. Médicaments antiépileptiques (2/2). *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2015;54(542):51-4.
 39. VIDAL - Épilepsie de l'adulte - Prise en charge. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge/
 40. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 15 oct. 2013;81(16):1453-9.
 41. Douleur de l'adulte - Prise en charge - VIDAL. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1775/douleur_de_l_adulte/prise_en_charge
 42. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug, *Lancet neurology* 2016 fev; 15(2) : 210-218. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/content/journal/1-s2.0-S1474442215003142>
 43. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy & Behavior*. avr 2017;69:186-222.
 44. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. mars 2008;10(2):323-33.
 45. ANSM. Résumé des caractéristiques de la lamotrigine [Internet]. [cité 25 nov 2018].
 46. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. déc 1993;25(6):433-43.

47. McMillin GA, Krasowski MD. Chapter 5 - Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs. In: Clarke W, Dasgupta A, éditeurs. *Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring* [Internet]. San Diego: Elsevier; 2016 [cité 29 mai 2019]. p. 101-34.
48. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. nov 2011;4(6):385-407.
49. Dussaule C, Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 juin 2018;16(2):181-8.
50. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*. 1998;39 Suppl 7:S22-26.
51. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. juin 2008;4(3):507-23.
52. Appendix E: Pharmacological treatment | Epilepsies: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/Appendix-E-Pharmacological-treatment>
53. Klitgaard H, Verdru P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 1 nov 2007;2(11):1537-45.
54. Gidal BE, Baltès E, Otoul C, Perucca E. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: A pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Research*. 1 mars 2005;64(1):1-11.
55. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):707-24.
56. Masson M, Que soignent les traitements anticonvulsivants ? Effets positifs et négatifs des médicaments antiépileptiques en psychiatrie - *Annales médico-psychologiques*, 2016; Volume 174, n°2 128-134
57. Hermann B, Meador KJ, Gaillard WD, Cramer JA. Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior*. 1 janv 2010;17(1):1-5.
58. Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:757-66.
59. Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet*. sept 2015;54(9):901-14.
60. Helmstaedter C, Witt J-A. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy & Behavior*. 1 févr 2013;26(2):182-7.
61. Moseley BD, Cole D, Iwuora O, Strawn JR, Privitera M. The effects of lacosamide on depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*. févr 2015;110:115-8.
62. Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, Giovannelli F, Verrotti A. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. janv 2013;54(1):66-74.
63. Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D, Fadda V, Verrotti A. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure*. sept 2013;22(7):528-36.
64. Rappels - Généralités [Internet]. SiteGPR. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/en-savoir-plus/rappels-generalites/>
65. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit du lacosamide [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp>
66. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit du lévétiracétam [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213268.htm>
67. *epilepsies_graves.pdf* [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_9__epilepsies_guide_medecin.pdf
68. Titoff V, Moury HN, Titoff IB, Kelly KM. Seizures, Antiepileptic Drugs, and CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 janv 2019;73(1):90-101.
69. French J. Use of Levetiracetam in Special Populations. *Epilepsia*. 2001;42(s4):40-3.

70. Mauri Llerda JA, Tejero C, Mercadé JM, Padró LL, Salas Puig J. Lamotrigine and epilepsy in the elderly: observational study of low-dose monotherapy. *Int J Clin Pract.* juin 2005;59(6):651-4.
71. Yoshikawa S, Shimakawa S, Fukui M, Nomura S, Tanabe T, Tamai H. Clinical features of long-term low-dose levetiracetam treatment for epilepsy: Long-term levetiracetam for epilepsy. *Pediatrics International.* janv 2016;58(1):40-4.
72. Poza JJ. Management of epilepsy in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat.* déc 2007;3(6):723-8.
73. Brodie M. Trials in the elderly- Discussion. *Epilepsy research.* 2001;(45):153- 4.
74. Privitera M. Efficacy of Levetiracetam: A Review of Three Pivotal Clinical Trials. *Epilepsia.* 2001;42(s4):31-5.
75. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology.* 1 janv 2017;16(1):43-54.
76. Rowan AJ. Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology.* nov 1998;51(5 Suppl 4): S28-33.
77. Krämer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Epilepsia.* 2001;42 Suppl 3:55-9.
78. Bourdet SV, Gidal BE, Alldredge BK. Pharmacologic management of epilepsy in the elderly. *J Am Pharm Assoc (Wash).* juin 2001;41(3):421-36.
79. Masnou P. Epilepsie du sujet âgé. 2001;5.
80. Belmin J, Marquet T, Oasi C, S Pariel-Madjlessi. Les médicaments de l'épilepsie et leur utilisation chez le sujet âgé. 2000;6.
81. Contin M, Mohamed S, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Research.* 1 févr 2012;98(2):130-4.
82. Punyawudho B, Ramsay RE, Macias FM, Rowan AJ, Collins JF, Brundage RC, et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine in elderly patients. *J Clin Pharmacol.* avr 2008;48(4):455-63.
83. Schaefer C, Cawello W, Waitzinger J, Elshoff J-P. Effect of age and sex on lacosamide pharmacokinetics in healthy adult subjects and adults with focal epilepsy. *Clin Drug Investig.* avr 2015;35(4):255-65.
84. Del Bianco C, Placidi F, Liguori C, Mari L, Ulivi M, Ornello R, et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide and levetiracetam monotherapy in elderly patients with focal epilepsy: A retrospective study. *Epilepsy Behav.* mai 2019;94:178-82.
85. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd, Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2017;58(6):962-72.
86. Born HA. Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 12 févr 2015;286:251-63.
87. Alzheimer's disease and late-onset epilepsy of unknown origin: two faces of beta amyloid pathology. - *Neurobiology of Aging*, 2019-01-01, Volume 73, Pages 61-67
88. Costa C, Romoli M, Liguori C, Farotti L, Eusebi P, Bedetti C, et al. Alzheimer's disease and late-onset epilepsy of unknown origin: two faces of beta amyloid pathology. *Neurobiol Aging.* 2019;73:61-7.
89. Cumbo E, Ligori LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy & Behavior.* 1 avr 2010;17(4):461-6.
90. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance- *Lancet Neurology*, The, 2017-04-01, Volume 16, Numéro 4, Pages 311-322
91. Ferreyra A, Belletti G, Yorio M. Acute confusional state in hospitalized patients. *Medicina (B Aires).* 2004;64(5):385-9.
92. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet.* 8 mars 2014;383(9920):911-22.

93. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013. 1520 p.
94. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49(7):1239- 76.
95. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique du lacosamide. *Therapies*. 1 mars 2012;67(2):151-5.
96. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique de la lamotrigine. *Therapies*. 1 janv 2010;65(1):39-46.
97. Dailly E, Bouquié R, Bentué-Ferrer D. Suivi thérapeutique pharmacologique du lévétiracétam. *Therapies*. 1 janv 2010;65(1):67-70.
98. Masson E. Suivi thérapeutique pharmacologique de la phénytoïne [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61350/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-la-p>
99. Netgen. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-181/Estimation-de-la-fonction-renale-par-l-equation-MDRD-interet-et-limites-pour-l-adaptation-des-doses-de-medicaments>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ...FOULLON...Valentine.....INE : 0901038356T.....

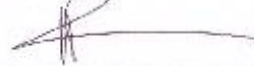
Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21 | 06 | 2019 à 14h00 Amphithéâtre ou salle : ...CURIE.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : Baïle Guilhem
directeur

Prénom :
diracteur ? MARIE FANNY

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13/05/19
Signature:  Dr Baïle

13/05/2019

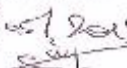

Avis du président du jury

Nom : ...SILLON.....

Prénom : ...Nicolas.....

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 25/05/2019
Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

 Le Doyen

B. 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 2018/2019

Nom : FOULON
Prénom : Valentine

Titre du mémoire / thèse : Caractéristiques des patients traités par antiépileptiques à posologie inférieure à celle du RCP dans l'épilepsie partielle : une étude rétrospective au CHU de Lille

Mots-clés : antiépileptiques, lévétiracétam, lamotrigine, lacosamide, faible posologie, RCP, pharmacie clinique

Résumé :

La prise en charge de l'épilepsie est complexe. Les molécules antiépileptiques sont nombreuses et les critères de choix à prendre en compte importants. De plus, la lutte contre l'iatrogénie passe par une prescription à dose minimale efficace individualisée au patient. Des recommandations de doses sont présentes dans les RCP et doivent normalement être suivies pour assurer un bon usage du médicament. Cependant, en pratique, il est parfois possible de retrouver une posologie inférieure à celle recommandée, d'où la réalisation de cette étude effectuée rétrospectivement sur un an dans les services de neurologies, soins de suite et de gériatries du CHU de Lille. Les objectifs étaient de décrire la population traitée par de faibles posologies de lévétiracétam, de lamotrigine et/ou de lacosamide et de les comparer aux patients traités par des posologies conformes aux RCP.

Cent dix-huit patients ont été inclus dont 28 patients traités par des posologies inférieures aux RCP. Les « faibles » posologies retrouvées étaient toujours de 50mg pour la lamotrigine, de 500mg pour le lévétiracétam, et de 100mg pour le lacosamide. Les facteurs retrouvés associés à de faibles posologies étaient l'âge, la présence de comorbidités neurologiques, une atteinte de la fonction rénale, l'existence d'un syndrome confusionnel dans l'année précédant l'inclusion du traitement et le fait d'être dans les premières lignes de traitement. Les justifications de l'utilisation de faibles posologies étaient présentes dans 12 dossiers sur 28. Dans 35% des cas, elles avaient été motivées par la survenue d'effets indésirables à posologies plus importantes et principalement chez les patients traités par le lévétiracétam.

Bien que l'utilisation de posologies inférieures à l'AMM ne soit pas recommandée en théorie et qu'elle soit très peu documentée dans la littérature, elle pourrait être justifiée dans certaines situations. Cet état des lieux est une première étape. Il pourrait servir de base pour la réalisation d'autres études dans le but d'optimiser la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Nicolas SIMON
Assesseur(s) : Madame le Docteur Fanny MOREAU

Monsieur le Docteur Guillaume BAILLE
Madame le Docteur Sophie LIABEUF