

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 15 décembre 2022

Par BOCAGE Clémence

**Epilepsie : prise en charge thérapeutique et
Rôle du pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Gressier Bernard, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mr Dine Thierry, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr Latron-Fremeau Pierre Manuel, Docteur en Pharmacie, titulaire d'une officine à Auchy-les-mines

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 15 décembre 2022

Par BOCAGE Clémence

**Epilepsie : prise en charge thérapeutique et
Rôle du pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président : Gressier Bernard, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mr Dine Thierry, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr Latron-Fremeau Pierre Manuel, Docteur en Pharmacie, titulaire d'une officine à Auchy-les-mines

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

iv. C	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



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 Mr Dine, pour avoir accepté de m'accompagner dans ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé.

A Mr Gressier, pour avoir accepté de présider ce jury.

A Mr Latron-Fremeau, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je vous remercie également pour la confiance que vous m'accordez en me comptant dans votre équipe de la pharmacie.

A ma mère, tu m'as toujours soutenue et fait en sorte que je puisse réussir mes études et m'assurer un bel avenir. Je te suis à jamais reconnaissante. Je t'aime.

A Thomas, merci pour ton soutien incontestable. Merci d'avoir été présent dans les bons comme dans les mauvais moments et de croire en moi. Je te remercie de toujours faire passer mon bonheur avant le reste. Je ferai en sorte que tu sois toujours fier de moi. Je t'aime.

A Camille, pour ton aide durant toutes les études. Merci de m'avoir guidé, de m'avoir prêté tes fiches et donné de précieux conseils. Sans toi, ces études auraient été différentes. Je suis fière de te rejoindre dans le clan des docteurs, et qui sait peut-être qu'un jour nous irons plus loin ensemble.

A Célia, merci pour la relecture de cette thèse et désolée pour la tâche que je t'ai attribuée. Merci également d'avoir égayé toutes ces années en me permettant de décompresser dans les moments difficiles.

A mes belles-mères, Martine et Patricia, pour votre soutien sans faille et votre profonde admiration.

A mes beaux-parents Patrick et Marie-Andrée, pour la relecture d'une grande partie de cette thèse, l'écoute attentive de Marie-Andrée et pour vos encouragements durant ces années.

A mes amis, Clara, Céline, Alexandre et Rafaële pour avoir rendu ces longues années agréables et mémorables.

A Antoine, France et Pascaline pour m'avoir tout appris depuis le début et m'avoir fait découvrir et aimer ce métier.

A mes collègues, pour rendre les journées à la pharmacie agréables.

Table des matières

Partie I : Généralités sur l'épilepsie.....	15
I. Généralités.....	15
A. Définitions.....	15
B. Contexte épidémiologique.....	15
C. Physiopathologie.....	16
II. Découverte et évolution de la maladie.....	17
A. Diagnostic.....	17
B. Pronostic.....	20
III. Classification.....	20
A. Type de crise.....	21
B. Type d'épilepsie.....	25
C. Syndromes épileptiques.....	26
D. Etiologies.....	30
IV. Facteurs de risque.....	31
A. Dénutrition.....	31
B. Troubles du sommeil.....	32
C. Conditions météorologiques.....	33
D. Facteurs de la vie quotidienne.....	33
V. Impacts sur la vie des patients.....	34
A. Troubles du sommeil et fatigue.....	34
B. Permis de conduire.....	35
C. Impact psychologique et social.....	36
VI. Comorbidités.....	38
A. Pathologies neurologiques.....	38
B. Complications cardiaques.....	40
VII. Conduite à tenir en cas de crise.....	40
Partie 2 : Traitements actuels.....	42
I. Traitements médicamenteux.....	42
A. Médicaments de 1 ^{ère} génération.....	43
B. Médicaments de 2 ^{ème} génération.....	45
C. Médicaments de 3 ^{ème} génération.....	50

D.	Médicaments de 4 ^{ème} génération.....	56
II.	Choix en fonction de la population.....	60
A.	Enfant.....	61
B.	Adulte.....	61
C.	Femme en âge de procréer.....	63
D.	Personne âgée.....	72
III.	Autres traitements.....	73
A.	Chirurgie.....	73
B.	Stimulation du nerf vague.....	74
C.	Régime cétogène.....	75
D.	Cannabis.....	76
Partie 3 : Accompagnement du patient ; rôle du pharmacien.....		78
I.	Particularités réglementaires.....	78
A.	Médicaments à marge thérapeutique étroite.....	78
B.	Valproate de sodium.....	79
C.	Benzodiazépines.....	79
D.	Vigabatrine.....	80
E.	Rivotril®.....	80
F.	Buccolam®.....	81
II.	Conseils à l'officine.....	81
A.	Observance.....	81
B.	Education thérapeutique.....	83
C.	Conseils hygiéno-diététiques.....	84
III.	Cas de comptoir.....	86
A.	Cas n°1.....	87
B.	Cas n°2.....	88
Conclusion.....		89

Introduction

L'épilepsie est une des maladies neurologiques les plus fréquentes. C'est également l'une des plus difficiles à appréhender. La physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée. Le traitement des patients est compliqué avec beaucoup de variations interindividuelles. Ainsi, des multitudes de médicaments ont été commercialisés.

Lors des études, beaucoup d'étudiants en pharmacie redoutent cette pathologie de par sa complexité. Peu de professionnels de santé sont à l'aise avec cette pathologie, elle est difficile à comprendre et à aborder avec le patient. C'est une maladie chronique qui est suivie par des spécialistes avec lesquels les traitements sont mis en place. Le spécialiste a un rôle très important dans la prise en charge de l'épilepsie, cependant les autres professionnels de santé peuvent également être impliqués dans cette prise en charge.

Le pharmacien lors de la délivrance du traitement a un contact étroit avec le patient. Il a un rôle important sur le suivi de l'observance du patient mais également en rappelant certains conseils d'hygiène de vie et en décelant des effets indésirables possibles.

Dans un premier temps, les généralités concernant l'épilepsie seront évoquées avec notamment le diagnostic, la classification de l'épilepsie et l'impact sur la vie des patients. La classification a récemment évolué pour s'adapter aux multiples situations et est devenue assez complexe.

Ensuite, la deuxième partie sera dédiée aux traitements actuels. Cette partie détaillera tous les médicaments antiépileptiques commercialisés avec leurs particularités. Il est également intéressant de savoir les traitements privilégiés selon la tranche de population (enfant, personne âgée...).

La troisième partie parlera de la délivrance des traitements à l'officine avec les aspects réglementaires à respecter pour certains médicaments. Le problème de l'inobservance sera évoqué avec des solutions pouvant améliorer la prise du traitement (éducation thérapeutique, formation des soignants). Certains conseils pouvant être rappelés au patient lors de la délivrance seront évoqués. Pour finir, deux cas de comptoir seront détaillés.

Partie I : Généralités sur l'épilepsie

I. Généralités

A. Définitions

Tout d'abord, il faut différencier la crise épileptique de l'épilepsie. Une personne peut présenter une crise d'épilepsie dans sa vie sans pour autant être épileptique. Seule la répétition de crises peut définir l'épilepsie.

Une **crise d'épilepsie** est une manifestation transitoire liée à une activité électrique anormale (décharges excessives ou asynchrones).

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique définie par la répétition spontanée de crises. Ces crises sont imprévisibles. (1)

L'épilepsie est considérée comme résolue chez les personnes n'ayant pas présenté de crises pendant 10 ans avec un arrêt de traitement datant d'au moins 5 ans.

B. Contexte épidémiologique

L'épilepsie est la troisième maladie neurologique en termes de fréquence. Elle se situe derrière les migraines et la démence. (2)

En France, 600 000 personnes sont atteintes d'épilepsie. La moitié des patients sont âgés de moins de 20 ans.

Au niveau international, on compterait environ 60 millions d'épileptiques ce qui correspond à 50 à 100 cas pour 100 000 habitants.

Actuellement, un tiers des patients épileptiques est résistant aux traitements médicamenteux. En raison de cette résistance, l'épilepsie est aujourd'hui encore l'une des maladies les plus étudiées.

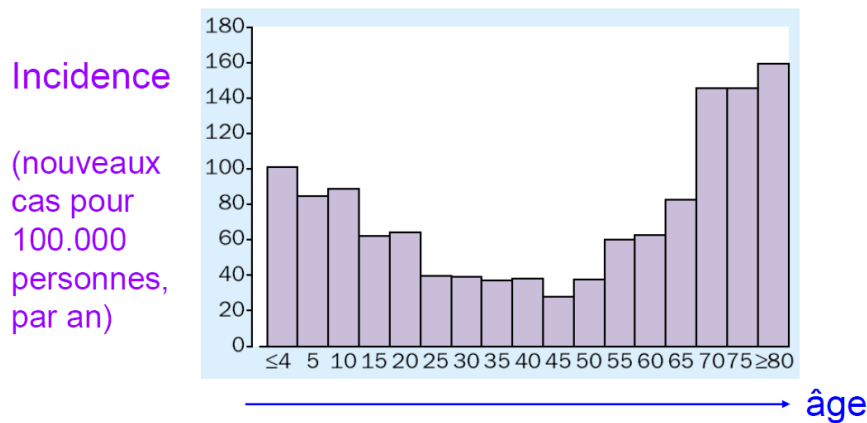


Figure 1 : incidence de l'épilepsie selon l'âge (2)

Comme nous le montre la Figure 1, l'incidence de l'épilepsie est plus importante aux âges extrêmes de la vie. On retrouve 100 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an chez les moins de 4 ans. Certaines formes vont se résoudre avec l'âge, alors que pour certains patients l'épilepsie va perdurer dans le temps.

Les formes d'épilepsie varient selon l'âge d'apparition.

C. Physiopathologie

La physiopathologie n'est pas encore clairement élucidée, plusieurs phénomènes seraient impliqués.

L'une des premières pistes évoquées a été la présence d'un déséquilibre entre les neurotransmetteurs GABA et glutamate. Le taux de GABA qui est un neurotransmetteur inhibiteur serait inférieur au taux habituel tandis que celui du glutamate (neurotransmetteur excitateur) serait anormalement élevé. Ainsi, l'épilepsie résulterait d'un déséquilibre de la balance entre les signaux excitateurs et les signaux inhibiteurs. Ce déséquilibre pourrait entraîner une activation excessive temporaire du réseau neuronal. Mais il ne s'agit pas simplement d'une augmentation de l'excitation ou d'une diminution de l'inhibition, il peut également y avoir une augmentation aberrante de l'inhibition pro-épileptogène. Les crises résulteraient principalement d'une activité anormale des neurones, mais d'autres cellules sont potentiellement impliquées comme les cellules gliales et les axones de la substance blanche.

Lors d'une crise d'épilepsie, il y aura une hyperexcitabilité neuronale, une stimulation neuronale entraînera une succession de potentiels d'actions sans période de repos.

La découverte des mécanismes se fait essentiellement sur des modèles animaux chez lesquels on provoque une attaque cérébrale épileptogène. Chez ces animaux, la lésion la plus retrouvée est la sclérose temporale mésiale entraînant une perte d'activité excitatrice et inhibitrice des neurones ainsi qu'une altération des cellules gliales. L'une des principales questions est de savoir si ces résultats sont transposables à l'Homme.(3)

Le stress oxydatif pourrait être l'un des mécanismes de pathogénèse ou un mécanisme contributif. En effet, le stress oxydatif entraînerait un trouble de l'homéostasie intracellulaire du calcium. Cette perturbation augmenterait l'excitabilité neuronale. Cette augmentation d'excitabilité est une explication potentielle à la survenue des crises chez les individus.(4)

II. Découverte et évolution de la maladie

A. Diagnostic

Le diagnostic est une étape importante. Le nombre de diagnostics faux positifs est assez élevé. Ce faux diagnostic entraîne une modification de la vie des patients et a des impacts psychosociaux. Ceci a également un coût puisqu'il y aura des hospitalisations inutiles ainsi que l'utilisation de traitements non nécessaires.

Tout d'abord, le diagnostic va se baser sur la répétition des crises. Il nécessite l'apparition d'au moins deux crises non provoquées en plus de 24 heures ou la survenue d'une crise non provoquée et une forte probabilité de récurrence. La preuve d'une probabilité est obtenue à l'aide d'un électroencéphalogramme ou d'une IRM cérébrale.(5)

L'un des problèmes rencontrés pour le diagnostic est que les crises d'épilepsie ne sont que transitoires, rares et ne sont pas vues par le médecin.

Ainsi, le diagnostic repose sur plusieurs points : (1,5)

- Interrogatoire du patient et des proches à propos :
 - Des circonstances de survenue des crises d'épilepsie
 - La fréquence et la durée de ces crises
 - Les antécédents médicaux
 - Les antécédents familiaux
- Examen clinique et recherche de facteurs favorisants
- Electroencéphalogramme
- IRM

1) Interrogatoire du patient et des proches

Lors de l'interrogatoire, on va tout d'abord chercher la présence de signes typiques de crises d'épilepsie. Le patient décrira ce qu'il a ressenti.

Le patient pourra ressentir des signes avant-coureurs appelés auras durant de quelques secondes à une minute. Ces auras seront différentes selon le type de crises rencontrées.

- Les auras olfactives, gustatives ou psychiques avec impression de « déjà vu » seront retrouvées pour des crises focales.
- Les auras épigastriques seront associées à des convulsions du lobe temporal médial
- Les auras visuelles simples seront typiques des crises du lobe occipital
- ...

Le problème de ces auras est qu'elles peuvent être confondues avec d'autres pathologies. Les auras visuelles peuvent ainsi être associées à des crises migraineuses.

Après ces auras, le patient présentera les signes cliniques d'une crise d'épilepsie. Il y aura notamment une altération de la conscience plus ou moins prononcée. Ensuite les signes différeront selon le type de crise. On pourra retrouver le « cri épileptique » caractéristique des crises tonico-cloniques.(5)

Dans cet interrogatoire, on s'intéresse également aux antécédents familiaux. Dans l'épilepsie, la génétique est un facteur de risque. Ainsi, si plusieurs membres de la famille présentent une épilepsie il se peut qu'il y ait une part de génétique et cela pourrait entraîner un test génétique pour s'assurer de cette hypothèse.

Il faut interroger le patient sur les facteurs de risques tels que des antécédents de traumatisme crânien, une prise de drogues, un sevrage alcoolique, des troubles neurologiques connus.

II) Electroencéphalogramme :

L'électroencéphalogramme (EEG) est utilisé pour le diagnostic ou le suivi de patients atteints de troubles neurologiques, particulièrement pour l'épilepsie. Il permet de détecter des crises non convulsives.

L'EEG permet de détecter des anomalies épileptiformes (pointes, ondes aiguës, ondes lentes...) Ces anomalies peuvent être bilatérales en cas de crise généralisée ou à début focal en cas de crises partielles. (6)

Tout d'abord, le soignant va réaliser une légère abrasion du cuir chevelu pour réduire l'impédance créée par la peau. Des électrodes seront placées à des endroits précis du cuir chevelu. Elles sont associées à un gel conducteur. Chaque électrode est associée à une lettre et une valeur numérique. La lettre représente le lobe du cerveau où est placée l'électrode en question (Exemple : F pour frontal, T pour temporal). Les valeurs impaires se retrouvent sur le côté gauche de la tête et les paires sur le côté droit. Les signaux détectés par les électrodes sont envoyés à une « Jack-box » qui va condenser les signaux. Les signaux seront ensuite amplifiés ils pourront être imprimés ou observés sur ordinateur.

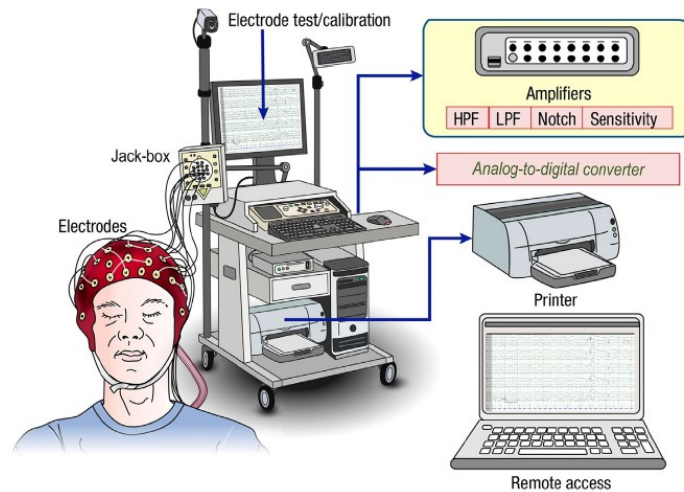


Figure 2 : montage électroencéphalogramme(7)

Certaines actions seront effectuées. La première action demandée est l'hyperventilation. Le patient doit respirer profondément à une fréquence de 18 à 24 respirations par minute pendant 2 à 3 minutes.

Ensuite, le patient sera soumis à une stimulation lumineuse. Une lumière stroboscopique placée à 20-30 cm du visage du patient enverra une série de flashes pendant la fermeture des yeux.

Finalement, on peut réaliser une privation de sommeil. Cela augmente le rendement des décharges épileptiques. Il est demandé au patient de réduire de moitié son temps de sommeil la veille de l'examen. Il doit également éviter de boire des boissons contenant de la caféine le jour même. Ces consignes augmentent la probabilité de capturer du sommeil pendant l'EEG.

Les résultats anormaux peuvent être focaux ou généralisés. L'EEG permet donc de définir si les crises sont focales, généralisées ou font partie d'un syndrome épileptique spécifique. (7)

Les résultats de l'EEG doivent être utilisés avec parcimonie. En effet, il y a toujours des risques de mauvaise interprétation. Chez certains patients épileptiques, le tracé sera normal alors que chez des patients non épileptiques un tracé anormal sera retrouvé. Pour le diagnostic, on considère qu'un patient ayant eu une crise spontanée et présentant des pics épileptiformes est épileptique. Il ne faut pas surinterpréter un EEG. Dans le cas du patient épileptique avec un tracé normal, on répètera le test jusqu'à 3 fois pour augmenter la probabilité de détection d'une activité épileptiforme.

Le patient peut également être soumis à l'EEG pendant une durée prolongée, il existe des unités d'hospitalisation pour l'épilepsie.(5) Le patient restera une journée dans cette unité durant laquelle il restera branché à l'EEG. Il sera possible au patient d'appuyer sur un bouton lorsqu'il sent qu'une crise va se déclencher pour regarder l'EEG à ce moment précis.

Entre les crises, il peut y avoir des anomalies brèves sans traduction clinique. Ces anomalies apparaîtront plus facilement lors d'hyperventilation, du sommeil et de

stimulation lumineuse. Ce phénomène explique les actions à effectuer durant l'EEG. (8)

III) Résonnance magnétique

L'IRM permet de déceler des lésions sous-jacentes potentiellement épileptogènes. Elle permet aussi d'écartier d'autres causes comme une tumeur ou une cause hémorragique. Il s'agit d'une aide permettant de classer avec plus de certitudes le genre d'épilepsie. L'un de ces rôles est également de localiser la zone épileptogène avant une chirurgie curative.

Le résultat peut être négatif dans certaines formes d'épilepsie qui ne présentent aucune lésion comme l'épilepsie idiopathique. L'une des limites est qu'une lésion n'est pas forcément reliée à l'épilepsie. Après une première crise, l'IRM peut être utile car si elle révèle une lésion cela peut conduire à l'instauration d'un traitement antiépileptique. (5)

B. Pronostic

Certaines épilepsies guérissent avec l'âge (absence de l'enfant). Il peut également y avoir une diminution du nombre de crises avec l'âge. (9)

Sous traitement, un tiers des patients ne présente plus de crise, un autre tiers des patients obtient une réduction de plus de 50% du nombre de crises.

Environ 60% des patients pourront arrêter leur traitement antiépileptique après l'arrêt de crises et ne présenteront pas de récurrence. On considère que les crises ont totalement disparu après 10 ans sans crises. (6)

III. Classification

Il reste aujourd'hui difficile de classer les différentes formes d'épilepsie. Pendant longtemps, les médecins utilisaient la classification élaborée en 1989. Il a été difficile de développer une autre classification. Une nouvelle classification a été adoptée en 2017, celle-ci était à l'étude depuis 2010. Il a fallu l'avis de beaucoup de professionnels de santé pour rendre cette classification utile pour le diagnostic. Une nouvelle classification était nécessaire pour prendre en compte les nouvelles découvertes scientifiques, les nouveaux diagnostics et les nouvelles thérapeutiques. Cette classification est utile pour comprendre le type d'épilepsie du patient, mais également son pronostic. Finalement, elle permet aussi de choisir le type de thérapie antiépileptique qui sera effectuée.

La classification actuelle est composée de 3 niveaux. A chaque étape de classification, une recherche de l'étiologie doit être faite.

Tout d'abord, avant de chercher à classer une crise, le médecin doit s'assurer qu'il s'agissait bien d'une crise d'épilepsie. Cela nécessite un diagnostic différentiel, il peut s'agir de syncope convulsivante, de parasomnie ou d'autres événements non épileptiques. Ce diagnostic différentiel se fait grâce aux différentes méthodes de diagnostic expliquées précédemment. Il faut savoir qu'il n'est pas toujours possible de classer l'épilepsie d'un patient dans les 3 niveaux. Parfois, la classification s'arrêtera au premier niveau faute de moyen (pas d'électroencéphalogramme...) (10)

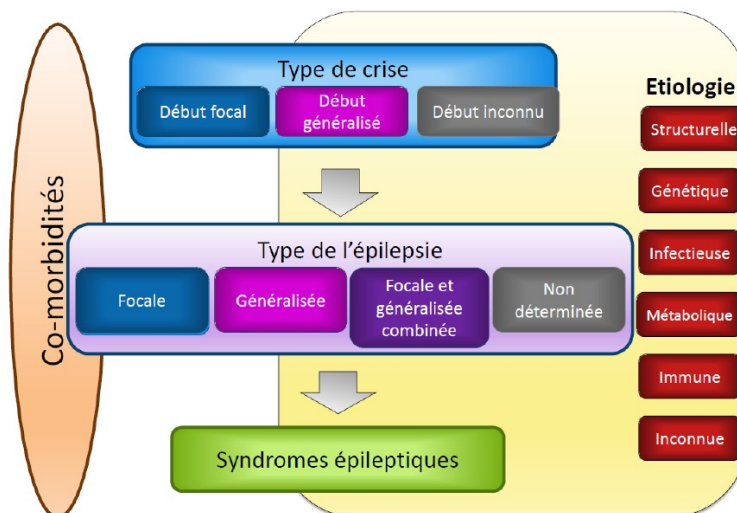


Figure 3 : classification proposée en 2017(10)

Le premier niveau est la détermination du type de crise. On retrouve 3 catégories de types de crises :

- Début focal
- Début généralisé
- Début inconnu

Une fois le type de crise défini, on passera au second niveau qui sera de déterminer le type d'épilepsie. Ce niveau comporte 4 propositions :

- Epilepsie focale
- Epilepsie généralisée
- Epilepsie focale et généralisée combinée
- Non déterminée

Pour finir, le dernier niveau de la classification est le diagnostic d'un syndrome épileptique. Il s'agit d'une association constante de caractéristiques cliniques et paracliniques. Un syndrome épileptique peut être associé à certaines comorbidités (déficience intellectuelle, trouble psychiatrique...)(10)

A. Type de crise

1) Début généralisé

Il s'agit de crise provenant d'une décharge paroxystique touchant simultanément tout le cortex cérébral. Les deux hémisphères sont touchés, il y aura forcément une perte de connaissance. (11)

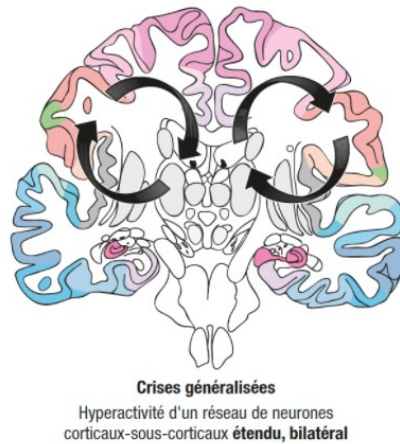


Figure 4 : crise généralisée source CEN 2019 (8)

Dans les crises généralisées, on retrouve 2 formes cliniques : la crise tonico-clonique et les absences. Il existe également une forme sans trouble de la conscience, il s'agit des crises myocloniques. Ces crises sont le plus souvent la conséquence de maladies métaboliques ou de troubles génétiques. (6)

❖ Crise généralisée tonico-clonique

Il s'agit de la forme de crise la plus impressionnante et la plus connue dans l'épilepsie.

Cette forme de crise est composée de 3 phases :

- **Phase tonique** : c'est une phase qui débute très soudainement, le patient ne sent pas de signes annonciateurs. Cette phase va débiter par une chute du patient avec perte de conscience. Il peut parfois y avoir un grand cri lors de ce début de phase. Il va ensuite y avoir une contraction tonique de l'ensemble des muscles du corps, ce sera accompagné d'une révulsion oculaire, une apnée, tachycardie, rougeur du visage, hypersécrétion bronchique et salivaire. Il peut également y avoir une morsure du bord latéral de la langue. Cette phase est courte : 10 à 20 secondes.
- **Phase clonique** : il y aura un relâchement intermittent de la contraction des muscles cela engendrera des secousses bilatérales, synchrones. Ces secousses s'espaceront et finiront par disparaître rapidement. Cette phase dure environ 20 à 30 secondes.
- **Phase résolutive** : Il y aura un relâchement musculaire complet pouvant entraîner des pertes d'urines. Le patient sera dans un coma profond et hypotonique. La respiration sera bruyante et ample. Le sujet va reprendre connaissance progressivement. Cette reprise de connaissance sera

accompagnée d'une confusion. Il s'agit d'une phase beaucoup plus longue, elle durera parfois quelques dizaines de minutes.

Le patient n'aura aucun souvenir de la crise à son réveil.(11)

❖ **Absences**

Cette forme de crises arrive très fréquemment chez les enfants. Il peut y avoir différentes formes d'absences : absences typiques, atypiques, absences myocloniques ou avec myoclonies palpébrales.

- **Absences typiques** : il y aura une rupture de contact entre le patient et son environnement pendant plusieurs secondes. Les absences peuvent prendre plusieurs formes, le patient s'immobilisera et arrêtera toute activité en cours. A la suite de cette absence, le sujet redevient tout à fait normal et reprend son activité comme si rien ne s'était passé. Il n'aura aucun souvenir de cet épisode.(11) Cette forme d'absence débute généralement entre 5 et 15 ans et ne se poursuit pas à l'âge adulte.
- **Absences atypiques** : Elles sont présentes dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Ces absences durent plus longtemps, les secousses sont plus prononcées et la perte de connaissance est moins complète. L'examen neurologique sera anormal et ces absences continueront à l'âge adulte.
- **Absences myocloniques** : les bras et épaules bougent rythmiquement avec soulèvement progressif des bras.
- **Myoclonie palpébrale** : Le patient aura des secousses au niveau des paupières et les yeux seront déviés vers le haut. Ces myoclonies sont provoquées par la fermeture des yeux ou la lumière. (6)

❖ **Crises myocloniques**

Il s'agit de secousses musculaires isolées ou répétées en courtes salves. La personne va lâcher ou lancer les objets qu'elle tenait avant la crise. Elles surviennent fréquemment immédiatement après le réveil. (8)

Ces secousses se produisent dans les membres de façon symétrique, au niveau de la tête, du cou et du tronc. (6)

II) Début focal

Cette crise va débiter à un endroit précis du cerveau. La zone peut être plus ou moins étendue et toucher un hémisphère complet. Elle ne touchera pas les 2 hémisphères. Il est tout à fait possible que cette forme de crise puisse évoluer vers une crise généralisée.

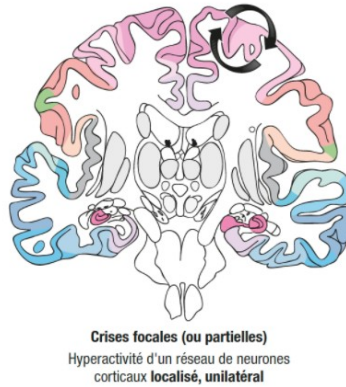


Figure 5 : crise à début partiel (8)

Ces crises seront accompagnées de signes ou symptômes focaux. Le symptôme rencontré aura une valeur prédictive de la zone cérébrale touchée. Les signes cliniques de ces crises sont donc très variés d'un patient à un autre mais reviendront identiques chez un patient donné. (11)

Le patient rapportera de lui-même des signes subjectifs que l'on nommera des auras, qui renseigneront sur la région touchée. Si ces signes sont absents, la crise démarre directement de la région corticale entraînant ainsi un trouble de la conscience. Les signes cliniques seront très divers selon la localisation.

❖ **Troubles de la conscience**

Ces troubles sont caractérisés par deux conditions. Le patient n'aura plus d'interaction verbale, visuelle et comportementale avec son entourage et il ne se souviendra pas d'une partie ou de la totalité de la crise. Le patient ne peut donc pas rapporter la crise au médecin. Dans ce cas, il faut interroger un témoin qui a assisté à la totalité de la crise et a essayé d'interagir avec le patient.

❖ **Signes moteurs**

Ces signes peuvent être très variés. Le patient peut présenter :

- Clonie, myoclonie : secousse musculaire brève et involontaire
- Hypertonie focale : augmentation anormale du tonus des muscles d'une partie du corps.
- Version de la tête
- ...

❖ **Signes sensitifs et sensoriels**

Il peut s'agir d'hallucinations ou d'illusions. La différence avec des troubles psychiatriques est que le patient s'en rend compte et les rapporte au professionnel de santé. Les hallucinations peuvent être visuelles (cortex visuel primaire dans le lobe occipital) ou auditives (cortex auditif primaire controlatéral).

Le patient peut aussi être atteint de paresthésies en cas de départ au niveau du cortex somatosensitif primaire.

❖ Autres signes

Le patient peut avoir des troubles du rythme cardiaque, hypersalivation. Ce ne sont pas des symptômes typiques de l'épilepsie, ceci peut rendre le diagnostic plus difficile.

Certains signes cognitifs peuvent aussi exister comme des sensations de déjà-vu ou état de rêve (troubles au niveau de l'hippocampe), des troubles physiques paroxystiques (lobe temporal de l'hémisphère dominant) ou des troubles du langage. (8)

III) *Début inconnu*

Les crises seront classées en début inconnu lorsque les informations sur le début ne sont pas assez précises ou pas assez nombreuses. Elles pourront être classées lorsque les médecins auront plus d'informations.

Pour obtenir des informations supplémentaires et pouvoir classer la crise, une surveillance vidéo-EEG peut être réalisée. (6)

B. *Type d'épilepsie*

Le type d'épilepsie sera déterminé après que le type de crise soit identifié. Après l'identification du type de crise, on va rapprocher les signes cliniques avec les résultats des autres examens et voir si les résultats concordent. Parfois, il n'est pas possible de déterminer le type de crise, dans ce cas la classification s'arrêtera au premier niveau.

I) *Epilepsie focale*

L'épilepsie focale comprend toutes les crises focales présentées ci-dessus.

Les crises seront à point de départ unifocal ou multifocal ou touchant un hémisphère. L'EEG montrera des décharges épileptiformes focales. La clinique est très importante dans ce type d'épilepsie. Les crises seront focales avec conscience préservée ou altérée, motrice ou non motrice. Ces crises pourront évoluer vers des crises bilatérales tonico-cloniques.

II) *Epilepsie généralisée*

L'épilepsie généralisée comprend les types de crises tonico-cloniques, les absences et les crises myocloniques.

La description clinique ne suffit pas pour diagnostiquer une épilepsie généralisée. Il faut la présence de décharges épileptiformes intercritiques typiques à l'EEG. Si l'EEG est normal, il faudra trouver d'autres critères comme les antécédents familiaux pour pouvoir intégrer la crise dans la catégorie de l'épilepsie généralisée.

III) Épilepsie focale et généralisée combinée

Ce sont des patients qui ont des crises focales et des crises généralisées. Lors de l'EEG, il y aura des décharges épileptiformes généralisées accompagnées de décharges focales.

IV) Non déterminée

Le patient a une épilepsie confirmée, mais le médecin ne peut pas dire s'il s'agit d'une épilepsie généralisée ou focale. Cela peut venir d'une discordance entre le type de crise trouvée et les résultats d'EEG, il peut aussi y avoir un manque d'information. Si le type de crise est inconnu, le type d'épilepsie sera forcément inconnu. (10)

C. Syndromes épileptiques

Dans cette partie, les principaux syndromes seront décrits, il en existe une multitude, ils sont souvent corrélés à un âge de début et de rémission, une situation déclenchante...

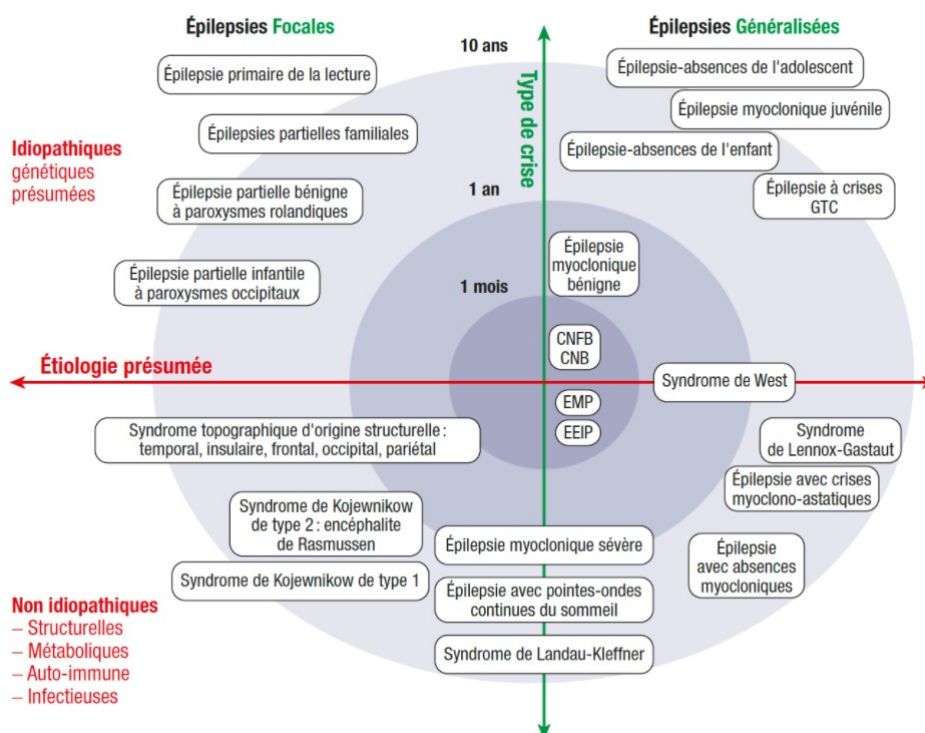


Figure 6 : classification des syndromes selon âge, type de crise et étiologie(8)

1) Absence de l'enfant

Au niveau de la classification, elle se trouve dans les syndromes avec une origine génétique et entraînant des crises généralisées. Il s'agit de l'un des syndromes les plus fréquents et concerne 10% des épilepsies pédiatriques. L'âge de survenue de ce syndrome est souvent aux environs de 4-6 ans. (8)

Le type de crise sera surtout des absences typiques pouvant se répéter dans la journée. Ces absences seront fréquentes. La physiopathologie de ce syndrome est encore peu connue et plusieurs hypothèses sont encore évoquées.

Le signe clinique caractéristique sera la perte de contact. L'enfant ne sera plus capable de répondre lors d'une discussion et cessera toute activité. La survenue ainsi que la fin de ce type de crise sont brutales. Quand ces crises se prolongent, on apercevra d'autres signes comme un mâchonnement, des mouvements d'émiettement... Cette absence durera en général entre 4 et 30 secondes.

Dans ce syndrome, les crises auront parfois un facteur déclenchant comme l'hyperventilation, la stimulation lumineuse et la somnolence. L'enfant peut subir d'autres types de crises en association avec les absences comme les autres formes de crise généralisée.

Pour détecter ces absences, on demandera à l'enfant une action simple et répétée, durant l'absence le patient interrompra l'action et la reprendra une fois l'absence passée. Durant cet épisode, il est possible de lui poser une question simple comme donner son nom. L'enfant ne saura pas répondre pendant l'épisode et ne se souviendra pas de la question une fois cette crise terminée.

La stimulation lumineuse et l'hyperventilation étant des facteurs déclenchants dans la plupart des cas, ces exercices seront effectués lors de l'EEG. En cas de survenue de l'absence, l'EEG montre une anomalie de type apparition d'ondes amples, rythmiques et généralisées.

Les patients ne souffrent pas de retard mental. Cependant, il peut y avoir d'autres conséquences. Il a été montré que certains patients présentaient des troubles de l'attention, de l'apprentissage et un retentissement psychologique. En effet, environ 30% des patients montrent un trouble de l'attention, ce pourcentage est 4 fois supérieur à celui de la population générale. C'est pourquoi, la prise en charge de ce syndrome sera associée parfois à une mise en place d'aides pédagogiques, de mesures éducatives.

Ce type de syndrome est très bien traité avec les médicaments existants. Les traitements les plus fréquemment utilisés sont l'*éthosuximide* et le *valproate de sodium*. Mis à part ces deux traitements, il y a deux alternatives thérapeutiques qui sont la *lamotrigine* et le *lévétiracétam*. Ce syndrome peut être résolutif mais parfois le patient présentera ensuite une épilepsie myoclonique juvénile. (12)

II) *Epilepsie myoclonique juvénile*

Lorsque que l'on regarde la figure ci-dessus, nous pouvons conclure qu'il s'agit d'une épilepsie idiopathique généralisée. Ce syndrome apparaît lors de l'adolescence, après 10 ans. Le diagnostic peut parfois être tardif, les patients consulteront après une crise généralisée, pas forcément après des myoclonies. Il peut être la continuité d'un syndrome absence de l'enfant. On le retrouve fréquemment chez les femmes.

L'une des caractéristiques de ce syndrome est que les crises apparaissent généralement au réveil, il peut y avoir des crises tonico-cloniques précédées de myoclonies mais également des absences. Les facteurs de risque principaux sont la privation de sommeil, la fatigue. Les patients seront photosensibles, les stimulations lumineuses peuvent être la cause d'une crise myoclonique. Les signes cliniques peuvent être des secousses myocloniques unilatérales ou une posture tonique asymétrique des membres. (13)

Ce syndrome entraînera également des problèmes psychosociaux chez le patient. En effet, 75% des patients atteints d'épilepsie myoclonique juvénile ont un retentissement social. (14)

Ce syndrome est très bien traité pharmacologiquement, il y a peu de formes résistantes. Le traitement le plus efficace reste le *valproate de sodium* à de faibles doses. L'un des principaux problèmes reste la tératogénicité qui le contre indique chez les femmes en âge de procréer souhaitant des enfants. D'autres molécules ont montré leur efficacité comme la *lamotrigine*, le *lévétiracétam*, le *topiramate* ou encore le *zonisamide*. (13)

III) *Syndrome de West*

Le patient sera atteint d'épilepsie généralisée. Les étiologies peuvent être diverses. Il apparaît aux alentours de 6 mois. Quand un patient a ce syndrome, il présente des spasmes infantiles mais également une des 2 caractéristiques suivantes : retard de développement psychomoteur, hypsarythmie. L'hypsarythmie est une anomalie de l'EEG, le tracé de l'EEG ne reprend jamais un aspect répétitif rythmique, il y aura une succession d'anomalies. (15)

Concernant le retard de développement, on pourrait observer une hypotonie, une léthargie, une mauvaise réactivité. Une association avec des troubles du spectre autistique a été fréquemment rapportée.

Le traitement de référence est composé d'hormone adrénocorticotrophine (ACTH), de vigabatrine et de corticostéroïdes en traitement initial. En traitement non pharmacologique, on proposera aussi le régime cétogène. Après 3 semaines, le traitement par ACTH est arrêté.

Les antiépileptiques fréquemment utilisés dans ce syndrome sont la vigabatrine, le lévétiracétam, le valproate de sodium, le topiramate, le zonisamide, le clobazam, le nitrazépam, le rufinamide ou encore le pérampampanel.

Jusqu'à présent, l'efficacité des traitements est limitée. Le pronostic est compliqué à déterminer, cela dépend de plusieurs facteurs dont la réponse au traitement et le retard de développement.

Le traitement de ce syndrome est un sujet de recherche actuel, notamment la possibilité d'utiliser un traitement dans le domaine de la génétique ciblée.(16)

IV) Syndrome de Lennox-Gastaut

Ce syndrome appartient au groupe des épilepsies généralisées avec étiologie structurelle, métabolique, auto-immune ou infectieuse. Il s'agit de l'une des formes les plus sévères d'encéphalopathie épileptique. (8)

L'apparition se fait vers 6 ans. Les formes de crises sont variées, il peut s'agir de crises tonico-cloniques, d'absences, de crises toniques durant le sommeil ou encore de crises atoniques. Les crises sont très fréquentes et amènent parfois l'état de mal épileptique. Ce syndrome est généralement accompagné de retard mental.

Ce syndrome est défini par l'association de plusieurs caractéristiques :

- Apparition dans l'enfance
- Coexistence de plusieurs types de crises avec constamment la présence de crises durant le sommeil
- Présence de décharges de pointes ondes lentes pendant la veille et le sommeil sur l'EEG
- Perturbations psychologiques associées : retard psychomoteur ou troubles de la personnalité.

Chez ces patients, les états de mal peuvent apparaître de manière cyclique et durer plusieurs journées, ces états seront pharmacorésistants.

Ce syndrome entraîne beaucoup de complications telles que :

- Difficultés de déglutition et d'articulation
- Arrêt ou ralentissement du développement psychomoteur chez les sujets jeunes
- Humeur instable, lenteur d'exécution ou d'expression
- Agressivité, irritabilité
- Arriération mentale globale avec autisme

L'atteinte cognitive pourrait être expliquée par le fait que le cerveau serait trop impliqué dans le contrôle des activités paroxystiques, ce qui le détournerait du développement mental normal. La personne ne deviendra pas indépendante, il est impossible de scolariser l'enfant en institut normal, ensuite il ne pourra pas exercer la plupart des métiers. La mortalité est plus élevée chez les patients atteints, la pharmacorésistance est très fréquente.

Le traitement repose souvent par une association de plusieurs thérapeutiques. Dans ce syndrome, on va également avoir recours à des thérapeutiques non médicamenteuses notamment le régime cétogène et la chirurgie. Concernant les

médicaments utilisés, il semblerait que le premier médicament utilisé serait le valproate de sodium suivi de la lamotrigine et du topiramate. On se dirige souvent vers une trithérapie. On peut y ajouter une benzodiazépine comme le clobazam.(17)

D. Etiologies

I) *Etiologie structurelle*

On dit également qu'il s'agit d'une étiologie lésionnelle. Des anomalies structurelles seront détectées lors de l'IRM. Cette étiologie peut être la conséquence d'un événement passé comme la survenue d'un AVC, un traumatisme crânien ou une infection. Il peut aussi s'agir de malformation corticale avec une cause génétique. On trouvera une association entre un type de crise et une anomalie structurale (exemple : crise mésiale du lobe temporal associée à une sclérose hippocampique).

La détection de cette étiologie permet de confirmer qu'en cas de résistance au traitement médicamenteux, on pourra intervenir chirurgicalement. (10)

II) *Etiologie génétique*

Cette étiologie peut être basée sur des antécédents familiaux d'une pathologie autosomique dominante telle que l'épilepsie néonatale familiale bénigne. La génétique peut être impliquée dans le syndrome de l'épilepsie myoclonique juvénile.

Plus de 30 mutations génétiques ont été découvertes. La plupart des mutations concernent des gènes codants pour des canaux ioniques. D'autres mutations concernent des gènes en rapport avec les récepteurs neuronaux, les facteurs de transcription ou encore certaines enzymes.

Cette étiologie concerne environ 5-10% des épilepsies. Les mutations peuvent être multiples et ne sont pas associées à la survenue d'un type d'épilepsie particulier. Par exemple, 2 individus présentant le même syndrome avec les mêmes symptômes ne présenteront pas nécessairement la même mutation génétique. De même que 2 personnes ayant la même mutation génétique ne seront pas atteintes du même type d'épilepsie.

Toutefois, les mutations génétiques sont principalement la cause d'épilepsie généralisée et d'encéphalopathies développementales. (3)

Une étiologie génétique ne veut pas forcément dire que l'épilepsie sera transmise ou héréditaire. Une mutation génétique n'est parfois pas suffisante pour développer la maladie. Mais il est possible que le sujet présente une mutation de novo dominante, sa progéniture aura un risque de 50% d'hériter de la mutation.

III) *Etiologie infectieuse*

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente dans le monde. Cette étiologie est évoquée chez un sujet atteint d'épilepsie et non chez un sujet présentant des crises pendant le syndrome infectieux comme lors de la méningite ou l'encéphalite. L'étiologie infectieuse peut parfois être associée à l'étiologie structurelle.

Parmi les étiologies infectieuses les plus courantes, on retrouve :

- Neurocysticercose : crise due à une réaction inflammatoire suite à la dégénérescence de kystes ou à la formation de granulome calcifié
- Tuberculose
- VIH
- Paludisme
- Cytomégalovirus(10)

IV) *Etiologie métabolique*

Il s'agit de crises associées à des troubles métaboliques. Ces troubles sont souvent d'origine génétique mais peuvent aussi être acquis avec un déficit en folates par exemple. (10)

V) *Etiologie immune*

Cette étiologie peut être évoquée quand il y a des preuves d'inflammation auto-immune du système nerveux central. On va pouvoir doser certains anticorps comme les anticorps anti récepteur NMDA et les anticorps anti-LGI1. Cette découverte étiologique permettra de mettre en place une immunothérapie ciblée.(10)

VI) *Etiologie inconnue*

Dans cette catégorie, il est impossible de trouver une étiologie, une cause à l'épilepsie. Cela diffère selon les systèmes de santé, les pays.(10)

IV. Facteurs de risque

A. *Dénutrition*

La relation entre malnutrition et épilepsie est depuis longtemps suspectée. De diverses études ont été effectuées mais selon la méthodologie celles-ci ne donnaient pas les mêmes résultats. La dénutrition est surtout corrélée à l'épilepsie dans les pays sous-développés comme les pays d'Afrique.

Des études ont tout de même été effectuées sur des animaux. Les études en ont conclu que la dénutrition ne serait pas une cause directe d'épilepsie mais favoriserait la survenue d'épilepsie ou la survenue des crises. Une dénutrition précoce (allaitement) affecte la maturation du système nerveux et a des effets délétères chez le rat. Si on applique l'hypothèse sur l'Homme, cela signifierait que la malnutrition pourrait prédisposer un individu à l'épilepsie.

Une étude s'est interrogée sur le manque d'apport en protéines. Trois groupes ont été comparés :

- Rats ayant un régime pauvre en protéines pendant 12 mois
- Rats ayant un régime pauvre en protéines pendant 6 mois puis un régime adéquat pendant 6 mois
- Rats ayant un régime adéquat pendant 12 mois

La malnutrition protéique à long terme entraînerait une perte de neurones GABAergiques et cholinergique non réversible après un retour à un régime adapté.

Une autre hypothèse a été évoquée dans le cas d'un apport protéique insuffisant, ce serait le défaut d'apport en acides aminés qui diminuerait la synthèse de neuromédiateurs inhibiteurs.

Les carences en minéraux, vitamines et oligoéléments pourraient aussi être un facteur de risque de survenue d'épilepsie. La survenue de crises est connue en cas d'hyponatrémie, d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie. En cas d'hyponatrémie, il y aurait une diminution de l'osmolarité extracellulaire entraînant un appel d'eau intracellulaire pour rétablir l'équilibre osmolaire. L'appel d'eau serait responsable d'un gonflement cellulaire.

Un article a résumé les explications possibles de corrélation entre le manque de ces éléments et le déclenchement de crises. (18)

Calcium	Hyperexcitabilité neuronale
Sodium	Hypo-osmolalité cérébrale
Magnésium	Désinhibition du complexe canal sodique-récepteur glutamate NMDA-type neuromodulation
Vitamine B1	Augmentation de l'activité irritative chez sujets prédisposés
Vitamine B6	Diminution du seuil épileptogène
Vitamine B12	Augmentation de la sensibilité au glutamate
Vitamine D	Entraîne une carence en calcium
Zinc	Augmentation de l'hyperexcitabilité corticale
Sélénium	Oxydation

B. Troubles du sommeil

Il y a un lien important entre le sommeil et l'épilepsie. Le sommeil peut à la fois être un facteur de risque et un impact de l'épilepsie. Dans ce paragraphe, le sommeil en tant que facteur de risque sera évoqué. Le sommeil en tant qu'impact sur la vie des patients sera détaillé ultérieurement.

Certaines formes d'épilepsie se manifestent la nuit. Le sommeil sera un facteur déclenchant. Parmi ces formes d'épilepsie, on retrouve :

- L'épilepsie partielle bénigne de l'enfant : crises présentes en fin de nuit
- L'épilepsie occipitale de Panayitopoulos : 2/3 des cas se déroulent pendant le sommeil
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsie myoclonique juvénile : présence des crises le matin au réveil mais peuvent apparaître en début de sommeil mais surtout pendant les réveils nocturnes.
- Epilepsie focale frontale : pendant le sommeil léger. La fréquence varie entre 1 et 20 épisodes par nuit.
- Epilepsie nocturne du lobe temporal : réveil du patient par une aura végétative suivi d'une rupture de contact puis une généralisation.

Cependant, le mécanisme de l'épileptogénèse n'est pas encore complètement élucidé.

La privation de sommeil peut également être responsable de l'exacerbation de l'épilepsie et de la survenue de crises.(19)

C. Conditions météorologiques

Une étude a été réalisée en Allemagne entre 2003 et 2010, 604 cas ont été étudiés.

Une corrélation négative entre la pression atmosphérique et la survenue de crise a été trouvée. Quand la pression atmosphérique diminue de 10,7hPa, le risque de survenue de crise d'épilepsie augmente de 14% dans l'ensemble de la population étudiée. Cette augmentation est encore plus importante chez les patients sous antiépileptique puisqu'elle est de 36%. De plus, il a été montré que l'activité cérébrale augmentait chez le rat lorsqu'il était dans une chambre pressurisée ceci pourrait expliquer le surrisque.

Le risque de crise augmente également dans cette population lorsque l'humidité est supérieure à 80%. Mais cette relation n'est pas parfaitement établie, l'humidité n'est pas considérée comme étant un vrai facteur de risque.

Cette étude a aussi mis en évidence un facteur protecteur. Le risque de crise est diminué lorsque la température ambiante est supérieure à 20°C. (20)

D. Facteurs de la vie quotidienne

L'un des facteurs de risque les plus connus est la **photosensibilité**. Les stimuli lumineux pourraient être responsables de l'apparition de certaines crises d'épilepsie. De ce fait, la stimulation lumineuse est réalisée lors de l'EEG pour induire de possibles crises et visualiser les tracés. Des crises induites par des stimuli lumineux dans la vie quotidienne sont décrites chez environ 5% des patients. Ces stimuli sont

de plus en plus nombreux dans notre vie notamment chez l'enfant et l'adolescent. Les déclencheurs principaux sont la télévision, les jeux vidéo, l'ordinateur, la lumière du soleil. D'autres facteurs sont décrits comme les lumières de discothèques, les vêtements rayés, une lumière qui clignote. (21)

Le **stress** est également un facteur de risque. Le stress chronique peut être responsable d'une augmentation de la fréquence des crises et les pics de stress peuvent induire une crise. Une étude a montré que le stress et la mauvaise humeur sont associés à une probabilité accrue de survenue de crise dans les 12 heures suivantes. L'amélioration de l'humeur réduit de 25% le risque. Ainsi, la thérapie comportementale peut aider à réduire la fréquence des crises. (22)

Pour finir, l'un des principaux facteurs de risque est la **consommation d'alcool**. Le risque est surtout l'état post-alcoolisation. L'alcool a une activité anticonvulsivante en jouant sur le système gabaergique. Cependant, lors de la diminution du taux d'alcool l'excitabilité neuronale augmente ce qui peut augmenter le risque de survenue de crise chez les patients épileptiques. Le risque augmente également chez un patient souffrant d'alcoolisme chronique en cours de sevrage. Ce risque est surtout plus important lors d'une consommation excessive d'alcool. Une étude a noté que le risque apparaissait avec une consommation supérieure à 7 verres. Les patients atteints d'une épilepsie d'origine génétique sont plus sensibles à ce risque. La plupart des patients évitent la consommation d'alcool puisqu'ils le considèrent comme un facteur de risque. De plus, la consommation d'alcool est déconseillée avec la prise de médicaments. La consommation doit rester raisonnable. L'abstinence est 4 fois plus élevée que dans la population générale. (23)

V. Impacts sur la vie des patients

A. Troubles du sommeil et fatigue

Dans ce paragraphe, les troubles du sommeil dus à l'épilepsie seront développés.

Lors de la nuit, des manifestations épileptiques peuvent survenir. Ces manifestations entraîneront une augmentation du nombre d'éveils et de la durée de ceux-ci. L'architecture du sommeil sera modifiée, une crise engendrera une phase de réveil ou de sommeil superficiel. Le patient aura moins de sommeil lent profond et plus de sommeil lent léger.

Par ailleurs, les médicaments antiépileptiques peuvent affecter l'architecture et la qualité du sommeil. Ainsi, les antiépileptiques de première génération (benzodiazépines phénytoïne et le phénobarbital) ont tendance à réduire la durée du sommeil lent profond et le sommeil paradoxal au profit du sommeil lent léger. Cette perturbation associée à l'effet sédatif de ces molécules entraîne une somnolence diurne.

→ La lamotrigine entraînerait une augmentation significative du sommeil lent léger avec diminution du sommeil lent profond.

→ Le lévétiracétam serait responsable d'un allongement du temps d'endormissement associé à une augmentation du temps de sommeil lent léger et une diminution du sommeil paradoxal.

Le tableau ci-dessous résume les effets des traitements antiépileptiques sur l'architecture du sommeil

Molécule	Latence d'endormissement	Fragmentation du sommeil	Sommeil lent léger	Sommeil lent profond	Sommeil paradoxal	Efficacité du sommeil
BZD	↓	↓	↑	↓	↓	↑
PBT	↓	↓	↑	↓/↑	↓	↓↑
PHT (dose de charge)	↓	↑	↓	↑	—	—
PHT (chronique)	↓	↓	↑	↓↑	↓	↓
CBZ (dose de charge)	↓	—	↓	↑—	↓	↑↓
CBZ (chronique)	↓	↓	↓—	↑—	↓	—↑
VPA	—	↓	↑	↑—	↓	—↑
LTG	—/↑	↓	↑	↓	↑	↑
LEV	—/↑	—	↑	↑	↓	↑
ZNS	—	—	—	—	—	—
TPM	—	—	—	—	—	—
GBP	—	—	—	↑	—	—
PGB	↓	↓	↓	↑	—	↑

BZD : benzodiazépines ; PBT : phénobarbital ; CBZ : carbamazépine ; VPA : acide valproïque ; LTG : lamotrigine ; LEV : lévétiracétam ; ZNS : zonisamide ; TPM : topiramate ; GBP : gabapentine ; PGB : prégabaline.

Figure 7 : modification du sommeil lors de la prise d'antiépileptiques (19)

Dans ce tableau sont détaillés tous les troubles du sommeil mais celui-ci montre également que l'efficacité du sommeil n'est pas modifiée avec la plupart des traitements.

Toutefois, les patients traités souffriront plus facilement de fatigue diurne induite par l'effet sédatif de certains médicaments. Entre 2,3% et 45% de patients traités par acide valproïque et 22% à 32.3% des patients traités par carbamazépine se plaignent de fatigue diurne. 5,7% des patients traités par lamotrigine ressentent un ralentissement psychomoteur, une fatigue ou une léthargie dose dépendante entraînant une diminution de la posologie. (19)

Les crises apparaissent souvent pendant la phase de transition veille-sommeil léger. L'EEG enregistrera plus facilement des signes typiques pendant le sommeil profond. Quant au sommeil paradoxal, il inhibe l'activité épileptique donc il n'y aura pas de crise durant cette phase. (24)

B. Permis de conduire

Avant 2005, une personne épileptique ne pouvait pas conduire.

En 2005, un arrêté a été publié dans lequel sont précisées les modalités d'obtention du permis de conduire. Une personne atteinte d'épilepsie n'a pas accès au permis de conduire aussi facilement que la population générale. Le risque de la conduite reste les accidents de la voie publique. Ils peuvent être dus à la survenue d'une crise convulsive au volant ou aux effets indésirables des traitements antiépileptiques

comme la somnolence ou la diminution des réflexes. En raison de ces risques, des procédures sont à respecter avant toute demande de permis.

Le permis de conduire ne peut être octroyé ou renouvelé sans l'avis d'une commission médicale ou d'un médecin agréé. L'avis du médecin sera adressé au préfet.

Avant la consultation médicale, le patient devra remplir un questionnaire comprenant différentes questions (annexe 1).

Pour les permis du groupe 1 (véhicule à usage particulier), la personne sera soumise à des contrôles périodiques tant qu'elle n'est pas restée 5 ans sans faire de crise. Après 5 ans sans crise, le médecin ou la commission peut délivrer le permis sans durée limitée. Si la personne n'est pas stabilisée et souffre encore de crises, le permis ne lui sera pas accordé en raison du risque important d'accident.

Une personne sera déclarée apte à conduire après 1 an sans crise. Mais il existe tout de même des exceptions à ces règles :

- Personne ayant des crises nocturnes : il faut que ce soit les seules crises déclarées par le patient. Mais il sera déclaré apte après la période requise d'1 an sans présenter d'autres sortes de crises.
- Personne ayant eu une crise unique : la durée d'attente avant de pouvoir passer le permis sera de 6 mois à la place d'1 an.
- Personne ayant eu une crise provoquée par un agent causal identifié : la personne peut être déclarée apte à conduire après l'avis d'un neurologue.
- Personne souffrant de crise sans altération de la conscience ou perte de la capacité d'action : si durant l'année précédente le patient a uniquement présenté cette sorte de crise, il peut être déclaré apte à la conduite même si celles-ci se présentent encore. Mais si le patient est victime d'une crise d'un autre genre, dans ce cas une nouvelle période d'1 an sans crise sera requise.

Il est bien sur demandé au patient de déclarer toute nouvelle crise pouvant apparaître après l'autorisation et de cesser immédiatement de conduire.(25)

C. Impact psychologique et social

L'épilepsie n'a que très rarement un effet sur les capacités intellectuelles, mais le retentissement psychique et relationnel est important.

Chez l'enfant

Chez l'enfant, certaines formes d'épilepsies peuvent entraîner un retard de langage ou des troubles de l'attention mais ces troubles sont transitoires. Il peut s'agir d'un effet de l'épilepsie mais aussi d'un impact de la prise de certains antiépileptiques.

Dans les formes les plus graves, le contrôle des crises est plus compliqué. La survenue des crises peut avoir certaines séquelles dont des troubles

développementaux. Ces sujets pourront présenter des troubles de la mémoire, de l'attention, du langage ou de l'apprentissage. Le suivi par un pédopsychologue est important pour évaluer les déficits et proposer les aides adéquates.

Mis à part ces troubles psychologiques, d'autres troubles liés à l'entourage peuvent apparaître. Les parents des enfants épileptiques ressentent un sentiment de culpabilité et pour contrer celui-ci, ils surprotègent l'enfant. La surprotection aura un impact moral sur l'enfant. Cet enfant ressentira également le sentiment de culpabilité et n'aura pas confiance en lui. Une aide psychothérapeutique peut parfois être nécessaire.(26)

Chez l'adolescent

L'un des problèmes le plus fréquent chez l'adolescent est le déni ou le rejet de la maladie. A cause de cette maladie, le patient sera limité pour certaines activités qui seront déconseillées.(26)

Les limitations d'activités font partie de leurs principales préoccupations. L'adolescent aura plus de difficulté à s'impliquer dans les études en voyant les limitations d'emploi après le diplôme. Il se posera également des questions sur son avenir, savoir s'il pourra vivre seul, devenir indépendant mais également s'il pourra entretenir des relations amoureuses ou avoir des enfants.(27)

Chez l'adulte

Le principal retentissement sur la vie de l'adulte est l'accès à l'emploi. Des capacités peuvent être modifiées avec notamment un ralentissement et les troubles de l'attention, ce qui peut être handicapant dans certains métiers. (26)

Dans cette population, les principaux questionnements sur l'avenir se porteront essentiellement sur les grossesses et la parentalité. Des patients ont relevé des difficultés à avoir des enfants.

Parmi tous ces patients (enfants, adolescents et adultes), l'un des problèmes principaux était de savoir s'il fallait divulguer ou non la pathologie. Parler à son entourage de la maladie peut permettre de se sécuriser, ils seront prêts à réagir en cas d'urgence. Mais la divulgation peut avoir un impact social. Ainsi, beaucoup de patients ont choisi de ne pas informer l'entourage. Il est parfois difficile de cacher cette pathologie notamment avec certaines limites d'activité. Par exemple, un patient adulte doit éviter de boire de l'alcool, l'entourage peut donc réagir à cette limite et ne pas comprendre la personne.

Toutes les limitations ont un effet sur l'aspect émotionnel des patients, ils vont se sentir frustrés, en colère. Certains patients ont relevé également une peur d'être rejetés. Ils se sentent également différents, bizarres.

Les patients adolescents et adultes ont avoué ressentir un sentiment de honte, une culpabilité en se décrivant comme un fardeau pour leur entourage. Ils se sentent également stigmatisés, victimes de préjugés, de discrimination et d'incompréhension. Les enfants ressentaient qu'ils n'étaient pas traités de la même façon par leurs parents que leurs frères et sœurs. Il en est de même avec les adultes et leurs pairs. (27)

VI. Comorbidités

Il a été démontré que les patients atteints d'épilepsie étaient plus sujets à certaines maladies que la population générale. Parmi ces pathologies, on retrouve notamment d'autres pathologies neurologiques mais également des complications cardiaques ou encore des ictères.

A. Pathologies neurologiques

Dépression

Plus d'un tiers des patients épileptiques présentent des épisodes dépressifs. Il existerait un lien bidirectionnel c'est-à-dire qu'un patient souffrant d'épilepsie est à plus haut risque de développer un syndrome dépressif mais également qu'un patient souffrant d'un syndrome dépressif est plus à risque de développer une épilepsie que la population générale.

Il y aurait un lien physiopathologique avec une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une diminution de la neurotransmission sérotoninergique et gabaergique et une augmentation de la neurotransmission glutamatergique.

On retrouve différentes formes de syndromes qui se dérouleront à un moment particulier (avant, pendant ou après la crise) :

- **Dysphorie pré-ictale** : il s'agit d'une apparition de symptômes avant la survenue d'une crise d'épilepsie. Les symptômes sont une irritabilité, la labilité des émotions et une tristesse.
- **Syndrome dépressif ictal** : on trouvera essentiellement une irritabilité, une tristesse, une culpabilité, des sentiments d'inutilité. Cela peut aller jusqu'à une idéation suicidaire.
- **Syndrome dépressif post-ictal** : ce syndrome apparaît après la survenue d'une crise. La personne sera complètement lucide pendant 2 à 120 heures après la crise puis surviendra un épisode dépressif. Les symptômes apparaîtront brusquement et finiront par disparaître totalement après quelques jours ou quelques semaines. Le patient ressentira également un sentiment d'inutilité, de la tristesse, de l'anxiété et du désespoir. Parmi les facteurs de risque de développement de ce syndrome, il y a les épilepsies pharmacorésistantes.

- **Syndrome dépressif inter-ictal** : Ce syndrome apparaît lors d'une période sans crise. Les symptômes à rechercher sont la dévalorisation, la culpabilité, les idées suicidaires, l'irritabilité, la frustration et l'anhédonie.

L'apparition des différents syndromes est parfaitement résumée par la courbe ci-dessous.

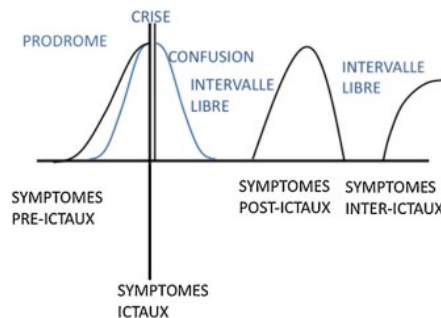


Figure 8 : syndromes péri-ictaux et inter-ictaux (28)

La dépression est sous diagnostiquée chez ces patients. Beaucoup de symptômes dépressifs sont présents dans les effets indésirables des traitements antiépileptiques. Ainsi, on incommence certains médicaments à tort et on ne traite pas la dépression.(28)

Migraine

En comparaison à la population générale, la prévalence de migraine augmente de 52% chez les personnes épileptiques. De même, la prévalence d'épilepsie chez les personnes migraineuses augmente de 79% par rapport à la population générale.

Ces deux pathologies auraient une physiopathologie ressemblante. Chez le patient épileptique, on retrouvera une hyperexcitabilité. S'il s'agit d'une hyperexcitabilité néocorticale, cela pourrait activer le nerf trijumeau touchant au système vasculaire qui entraînera une douleur.

De plus, certaines mutations génétiques identiques seront découvertes chez les patients épileptiques et les patients migraineux. Ce seront surtout des mutations touchant les canaux calciques et les canaux sodiques.

Parfois le patient va souffrir de céphalées après une crise d'épilepsie, cela pourra durer jusqu'à 3 jours après la crise. Il s'agit de céphalées induites par la crise.

Cependant, il faut se méfier chez les patients épileptiques. Il faut savoir faire la différence entre les auras des migraines et certaines formes de crise d'épilepsie. Par exemple, une crise d'épilepsie touchant le lobe occipital peut se manifester uniquement par des troubles visuels et des maux de tête. On posera un diagnostic de migraine, mais il s'agissait d'une crise d'épilepsie. L'EEG permet d'écarter ce faux diagnostic.(29)

B. Complications cardiaques

Un lien entre l'épilepsie et l'arythmie a été étudié. Le lien est plus important chez les patients ayant une épilepsie non contrôlée de longue date et chez les patients atteints d'une épilepsie touchant le lobe temporal.

Durant les crises, on peut observer une tachycardie ou une bradycardie en fonction de la zone touchée (région influençant le système sympathique ou parasympathique). Il peut également y avoir des anomalies de repolarisation avec un allongement ou un raccourcissement de l'intervalle QT.

L'athérosclérose et les cardiopathies ischémiques sont plus fréquemment observées chez les patients épileptiques. Cette fréquence plus importante peut être due à l'épilepsie mais également aux traitements antiépileptiques.

Un certain nombre de gènes codant pour les canaux ioniques sont à la fois présents dans le cerveau et dans le cœur. Une mutation de ces gènes peut être responsable de troubles électriques présents dans l'épilepsie et dans l'arythmie.

Une étude a été réalisée aux Etats Unis. Cette étude a été réalisée dans plus de 1000 hôpitaux et a inclus plus d'un million de patients. Ces patients étaient atteints d'épilepsie. Cette étude a montré que 24% des patients atteints d'épilepsie étaient également atteints d'arythmie (fibrillation auriculaire, tachycardie...).

De plus, certains antiépileptiques peuvent majorer les troubles du rythme cardiaque et parfois annuler l'effet des antiarythmiques. Chez des patients atteints de troubles cardiaque, il faudra éviter le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine en raison de leurs propriétés inductrices. Il faut également surveiller les antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques voltage-dépendants (lamotrigine, rufinamide, oxcarbazépine) (30)

VII. Conduite à tenir en cas de crise

La réaction à avoir face à une crise d'épilepsie concerne surtout l'entourage du patient. Il est important de leur préciser les choses à faire et à ne pas faire. Ces réactions concernent surtout les crises généralisées tonicocloniques.

Ce qu'il faut faire :

- ☒ Noter l'heure précise du début de crise
- ☒ Dégager l'espace autour du patient et protéger sa tête (coussin, vêtement)
- ☒ Enlever les lunettes
- ☒ Mettre rapidement la personne en position latérale de sécurité (PLS)
- ☒ Rester avec la personne et la rassurer lors de la phase de reprise de conscience

Ce qu'il ne faut pas faire :

- ☒ Déplacer la personne pendant la crise
- ☒ Empêcher les mouvements
- ☒ Mettre des choses dans la bouche (cuillère, doigts...)
- ☒ Donner des médicaments, donner une boisson

Il peut être nécessaire d'appeler les secours si la crise dure inhabituellement longtemps, si les crises se répètent ou s'il y a une blessure qui est impossible de soigner sans un médecin.

Dans le cas de survenue d'absence, la conduite à tenir est de rester avec la personne afin de s'assurer que tout se passe bien. L'absence est brève et ne nécessite pas de comportement spécial.

Pour les crises partielles, il est également demandé de rester avec la personne et de n'intervenir qu'en cas de nécessité. Il faut rassurer le patient après la crise.(31)

Partie 2 : Traitements actuels

I. Traitements médicamenteux

Depuis plusieurs décennies, de nombreux antiépileptiques ont été découverts. La recherche de médicaments de 3^{ème} et 4^{ème} génération est expliquée par le fait qu'il y avait 30% des patients qui étaient résistants aux médicaments de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Il y a également eu un échappement thérapeutique chez 30% des patients après 3 ans de rémission. (32)

Voici le tableau récapitulatif des médicaments commercialisés :

1 ^{ère} génération	2 ^{ème} génération	3 ^{ème} génération	4 ^{ème} génération
Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Carbamazépine Ethosuximide Valproate de sodium Benzodiazépine	Vigabatrine Gabapentine Felbamate Lamotrigine Tiagabine Topiramate Oxcarbazépine	Lévétiracétam Zonisamide Prégabaline Eslicarbazépine Rufinamide Lacosamide

Les traitements n'agissent pas tous au même niveau, il y a une grande variété de mécanismes d'action. Le principal objectif des traitements est de diminuer l'excitabilité du réseau neuronal pour rétablir l'équilibre excitation/inhibition. Pour cela, les mécanismes principaux des médicaments sont :

- Blocage des canaux sodiques voltage dépendants, des canaux calciques voltages dépendants permettant une diminution de l'excitabilité des neurones
- Augmentation de l'ouverture des canaux potassiques voltage dépendants
- Renforcement du système inhibiteur GABAergique
- Blocage des récepteurs au glutamate
- Liaison aux protéines SV2A jouant un rôle dans la fusion de la vésicule synaptique à la membrane.(33)

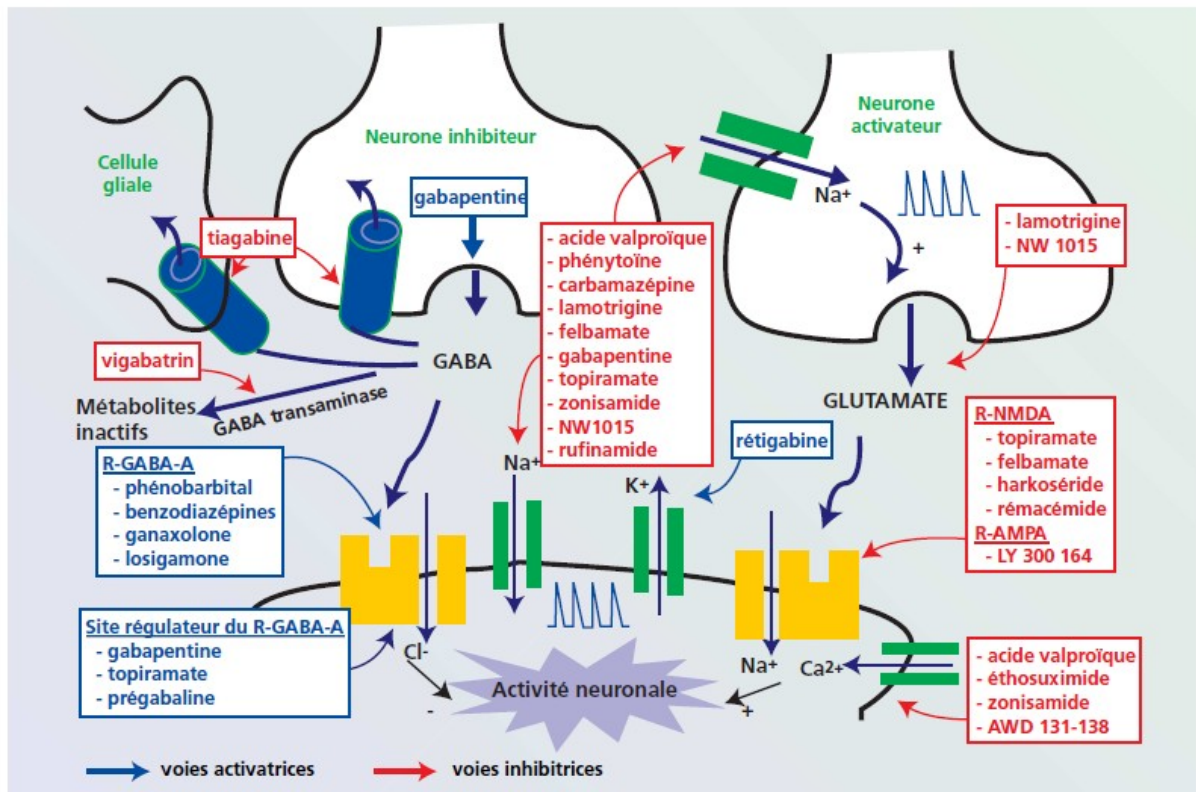


Figure 9 : cible d'action des médicaments antiépileptiques (32)

A. Médicaments de 1^{ère} génération

Phénobarbital

Il s'agit du premier médicament antiépileptique découvert, il a été introduit en 1912 et a été commercialisé sous le nom de Gardenal®. Le phénobarbital a une action sur les récepteurs GABA. En se fixant sur le récepteur, il va l'activer et va ainsi augmenter le message inhibiteur diminuant l'hyperactivité neuronale. Il présente des propriétés anti convulsivantes mais aussi sédatives. (9)

L'un des effets secondaires principaux sera donc la somnolence diurne avec perte de mémoire.

Il peut être utilisé seul ou en association avec un autre médicament.

Les indications pour ce traitement sont :

- Epilepsies généralisées : crises cloniques, toniques et tonicocloniques
- Epilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Il n'est pas efficace pour les absences. L'efficacité du médicament ne peut être jugée qu'après 15 jours de traitement.(34)

Phénytoïne

Ce médicament a été commercialisé sous le nom de Di-Hydan® ou encore Diphante® en 1938. Cet antiépileptique a une action sur les canaux sodiques. Il agit sur les cellules excitées en prolongeant l'état inactif des canaux pour diminuer l'excitabilité. Il peut être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant. Il est efficace sur toutes les formes d'épilepsie sauf pour les absences. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite.

Il ne s'agit pas d'un traitement de première intention en raison de ses nombreux effets indésirables et de sa cinétique non linéaire. Son métabolisme est saturable, la posologie est difficile à ajuster car les concentrations circulantes varient rapidement. Il est à utiliser avec précaution chez un sujet insuffisant hépatique, chez la personne âgée.

Certains effets indésirables apparaissent au début du traitement puis disparaissent dans le temps comme les étourdissements, les tremblements ou la nervosité. Les effets indésirables surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement. L'un des effets secondaires grave est une réaction cutanée sévère, bulleuse associée à des atteintes organiques nécessitant l'arrêt du traitement.

Le patient doit réaliser des prises de sang régulièrement pour détecter tout désordre hématologique possible dont l'agranulocytose.(34)

Primidone

Il s'agit du Misolyne® 250 mg. Il est indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques et tonicocloniques) et dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. Il peut être utilisé seul ou en association avec un autre antiépileptique. Ce traitement n'est pas efficace pour traiter les absences. La primidone va être métabolisée en phénobarbital et en phényl-éthyl-malondiamide (PEMA), ce sont des métabolites actifs qui auront une action antiépileptique. La posologie sera à adapter selon la clinique pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Ce médicament a un fort effet sédatif. Ainsi, lors de l'initiation du traitement, il faudra commencer par la posologie la plus faible possible administrée le soir. Si la prise est bien tolérée, il sera ensuite administré en deux prises égales le matin et le soir. En fonction du cas, il y aura tout de même une adaptation. Si les crises sont principalement nocturnes, la dose sera plus élevée le soir. Si les crises sont liées au cycle menstruel chez la femme, la dose sera augmentée lors d'une partie du cycle.

L'introduction de ce médicament peut être suivie d'une aggravation de l'épilepsie avec recrudescence des crises ou apparition de nouvelles sortes de crises.

La primidone aura plusieurs effets secondaires pouvant être graves :

- Pathologie osseuse associée à une carence en vitamine D : la primidone modifie le métabolisme de la vitamine D, une supplémentation lors d'une prise prolongée de primidone sera donc nécessaire.
- Augmentation du risque suicidaire
- Réactions cutanées : syndrome de Stevens-Johnson, DRESS syndrome, nécrolyse épidermique toxique. Si des signes apparaissent, le traitement doit être interrompu et ne doit jamais être réadministré chez ce patient. (34)

B. Médicaments de 2^{ème} génération

Carbamazépine

La carbamazépine a été découverte en 1960. Elle est commercialisée sous le nom de Tegretol® et existe en 2 dosages (200 mg et 400 mg). Il s'agit d'une molécule à libération prolongée, son pic d'efficacité se situe 24h après la prise. La molécule va bloquer les canaux sodiques voltage dépendants

Ce médicament n'est pas uniquement indiqué pour l'épilepsie. Ses indications sont :

- Epilepsie généralisée tonico-clonique
- Epilepsie partielle
- Douleur paroxystique de la névralgie du trijumeau
- Psychoses maniacodépressives pour éviter les épisodes maniaques

La carbamazépine n'est pas indiquée dans le traitement des absences, et peut même les aggraver.

De façon fréquente, ce médicament entraîne une prise de poids, cela peut poser problème chez certaines populations (adolescents) et perturber l'adhésion au traitement.

De plus, il peut entraîner des réactions cutanées comme la primidone. Cela est encore plus fréquent chez des individus porteurs de l'allèle HLA-B*1502. Ce gène est présent chez les populations d'origine thaïlandaise ou chinoise. Dans le cas d'un patient avec l'une de ces origines, une recherche génétique sera effectuée avant la mise en place du traitement par carbamazépine. En cas de présence de ce gène, l'administration de la carbamazépine doit être évitée, il faudra privilégier un autre antiépileptique.

Les comprimés de carbamazépine peuvent être coupés en deux pour faciliter leur prise (enfant). La prise se fera 2 fois par jour pendant ou après le repas. Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés.(34)

Ethosuximide

Il est commercialisé en 1962 sous le nom de Petinimid® ou Zarontin® sous forme de sirop.

Ce médicament est utilisé dans le traitement des absences chez l'adulte ou l'enfant de plus de 6 ans. On peut l'utiliser en monothérapie ou en association avec un autre antiépileptique.

La dose quotidienne peut être administrée en 2 ou 3 prises, elle peut atteindre 2g par jour dans certaines situations.

Lors de l'utilisation de l'ethosuximide, un bilan sanguin doit être effectué régulièrement, il faudra suivre la fonction hépatique, rénale. Lors de la première année, on surveille également la NFS, les plaquettes et la coagulation tous les mois puis tous les 6 mois. En effet, ce traitement peut entraîner des troubles de l'hémostase pouvant avoir une issue fatale. Il peut entraîner une thrombocytopénie, une pancytopenie, une agranulocytose ou une aplasie.

Il faudra être vigilant chez des personnes avec des troubles psychiques car il peut entraîner une irritabilité, une agressivité et une perte de concentration.

Lors de l'initiation du traitement, l'ethosuximide peut atteindre fortement la capacité de réaction du patient. Ainsi lors de cette phase, le patient doit absolument s'abstenir de conduire. Ensuite la possibilité de conduire sera étudiée au cas par cas en fonction de la réactivité du patient.(34)

Valproate de sodium

Ce médicament a été découvert en 1967. Il s'agit de l'un des antiépileptiques le plus utilisé. Il existe de multiples médicaments contenant cette molécule dont la Dépakine®, et la Micropakine LP® ayant pour indication l'épilepsie.

La Dépakine® et la Micropakine® peuvent être utilisées chez l'adulte comme chez l'enfant dans le cadre de :

- Crises généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques et syndrome de Lennox-Gastaut
- Crises partielles pouvant se généraliser ou non.
- Prévention de récurrence de crises fébriles chez l'enfant si inefficacité des benzodiazépines

Le Dépakote® et la Dépamide® sont plutôt utilisés dans le traitement des troubles bipolaires.

L'avantage du traitement par valproate est donc son large spectre d'action.

Des formes à libération prolongée ont été développées pour diminuer la présence de pics de concentration plasmatiques et avoir un dosage plus constant. Cette forme est retrouvée dans la Micropakine LP® et la Dépakine chrono®.

La fréquence d'administration pourra varier en fonction de la forme galénique :

- Comprimé : 2 ou 3 prises au moment du repas
- Sirop et solution buvable : 2 prises chez les patients de moins d'un an et 3 prises chez les patients de plus d'un an. Il est très important d'utiliser la

pipette graduée fournie avec le flacon et de ne pas intervertir avec d'autres pipettes (Doliprane® en suspension buvable pour les enfants par exemple). Le sirop sera donné directement alors que la solution buvable devra être diluée dans de l'eau.

- Granulés : 1 ou 2 prises par jour au cours du repas. Les granulés seront à saupoudrer dans une boisson froide, un yaourt ou une compote. Ils ne doivent surtout pas être mélangés avec des aliments chauds ou boissons chaudes. Le mélange doit être consommé immédiatement et ne pas être mâché.

Cette molécule peut entraîner fréquemment des anémies ou thrombopénies. D'autres effets indésirables sont également fréquents :

- Prise de poids : il ne s'agit pas d'un effet secondaire anodin, celui-ci peut diminuer l'observance notamment chez les adolescents.
- Tremblements, sédation, troubles de la mémoire, agitation, troubles de l'attention
- Perte d'audition
- Nausées, hyperplasie gingivale
- Chute de cheveux, troubles au niveau de l'ongle
- Hépatopathie

Une interaction avec la lamotrigine a été découverte et est largement connue. L'association de ces deux traitements peut entraîner l'aggravation de réactions cutanées tel que le syndrome de Lyell.

Du fait de son effet tératogène puissant, plusieurs précautions ont été mises en place. Dans le cadre d'une installation du traitement chez un enfant de sexe féminin, il sera important d'expliquer aux parents de prendre contact directement avec le spécialiste lors de l'apparition des premières menstruations. Une contraception efficace devra être prescrite et le traitement devra être régulièrement réévalué. (34)

Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont rarement utilisées dans le cadre de l'épilepsie. Parmi cette famille de molécules, les plus utilisées sont le clonazépam et le clobazam.

Leur mécanisme d'action est bien connu. Au niveau du récepteur GABA_A il y a un site de liaison avec les benzodiazépines. La fixation d'une benzodiazépine augmente l'affinité et la fixation du GABA à son récepteur. La fixation du GABA entraîne un changement de structure du récepteur permettant l'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore associé au GABA. Ceci entraîne une hyperpolarisation cellulaire. Ainsi, les benzodiazépines renforcent le message inhibiteur gabaergique. (35)

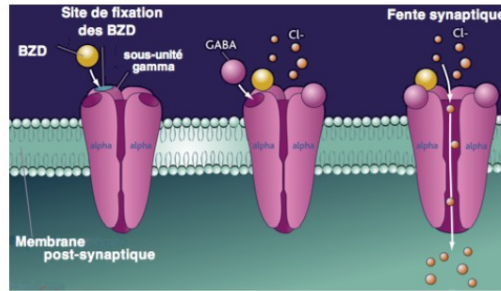


Figure 10 : schématisation du mécanisme d'action des BZD(35)

Leur principal avantage dans la prise en charge de l'épilepsie est leur rapidité d'action. On les choisira lors de la mise en place d'un traitement d'urgence, en particulier lors de l'état de mal épileptique. Elles peuvent également être mises en place lors de l'initiation d'un autre antiépileptique, ainsi les crises d'épilepsie cesseront immédiatement en attendant l'efficacité thérapeutique de l'autre antiépileptique. Une fois l'autre traitement instauré, un arrêt de la benzodiazépine pourra être envisagé.

Leurs principaux effets indésirables seront neuropsychiatriques. L'effet le plus courant est le phénomène de dépendance physique et psychique après une utilisation prolongée. Ainsi, l'arrêt du traitement risque d'entraîner un syndrome de sevrage. Ce traitement ne sera pas interrompu brusquement, il y aura une diminution progressive. Parmi les autres effets indésirables, on peut observer :

- Une insomnie
- Des céphalées
- Des myalgies, tensions musculaires
- Une irritabilité
- Baisse de la vigilance (attention chez les personnes âgées au risque de chute)(35)

Cette famille de molécules présente également un problème de tolérance thérapeutique, il s'agit d'une baisse d'efficacité du traitement lors d'une longue utilisation.

Au regard de toutes ces informations, ce traitement nécessite une réévaluation régulière de l'état du patient pour décider de la nécessité de le poursuivre ou pour décider de l'arrêt.

Dans ce groupe, les molécules utilisées pour le traitement de l'épilepsie sont :

- ❖ **Clobazam** : Le clobazam est commercialisé sous le nom d'Urbanyl®. Il est utilisé dans le traitement de l'épilepsie généralisée et de l'épilepsie partielle chez l'adulte ou l'enfant de plus de 2 ans. L'Urbanyl® ne sera utilisé que chez l'enfant de plus de 6 ans. Il sera toujours en association avec un autre antiépileptique, il n'est pas prescrit en monothérapie.

Ses principales indications ne sont pas l'épilepsie mais le traitement symptomatique des états anxieux sévères ou invalidants chez l'adulte et le sevrage alcoolique pour éviter l'apparition du delirium tremens.

- ❖ **Clonazépam** : Il s'agit du Rivotril®. Il existe sous plusieurs formes, il y a les comprimés, la solution buvable et la forme injectable. Concernant la solution buvable, elle doit être diluée dans l'eau soit dans une cuillère soit dans un verre. La forme injectable peut être utilisée en voie intraveineuse et en voie intramusculaire. La voie veineuse sera utilisée lors de l'état de mal convulsif, son effet sera immédiat.

- ❖ **Diazépam** : le Valium® a été la première benzodiazépine commercialisée. Les comprimés ne sont pas indiqués dans le traitement de l'épilepsie ils sont surtout prescrits pour le sevrage alcoolique et l'anxiété sévère. La forme buvable est indiquée chez l'enfant en prévention de crises convulsives lors d'un état fébrile (présence de facteurs de risque). Il pourra être administré toutes les 8 heures mais ne dispense pas d'un traitement antipyrétique associé. Quant à la forme injectable, elle est indiquée dans le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique chez l'adulte et chez l'enfant. On injectera une dose de 0,1 à 0,2 mg/kg par prise renouvelable jusque 4 fois/jour. L'injection se fera par voie intramusculaire ou intraveineuse lente. On ne fait pas d'injection rapide à cause d'un risque d'apnée. L'injection intramusculaire ne sera pas indiquée dans le traitement d'urgence du mal convulsif. Elle peut également être utilisée par voie rectale chez le nourrisson ou l'enfant. La solution sera prélevée avec une seringue et injectée à l'aide d'une canule rectale adaptable à la seringue (voir figure ci-dessous).



Figure 11 : seringue, ampoule de valium et canule rectale (35)

- ❖ **Midazolam** : le Buccolam® est utilisé dans les crises convulsives chez des patients âgés de 3 mois à 18 ans après un diagnostic d'épilepsie confirmé. Ce traitement ne sera utilisé qu'en milieu hospitalier chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois. Il n'est pas à utiliser avec une aiguille. Il faut administrer la dose entre la joue et la gencive (toute la dose d'un seul côté ou la moitié de la dose de chaque côté). Une seule dose doit être administrée, si la crise n'a pas

cessé dans les 10 minutes suivant l'administration, l'accompagnant doit appeler les services d'urgence. (34)

C. Médicaments de 3^{ème} génération

Vigabatrine

Il s'agit du Sabril® ou encore du Kigabeq®. Cet antiépileptique entraîne une augmentation de la concentration en GABA. C'est un inhibiteur irréversible et sélectif de la GABA-transaminase qui est responsable du catabolisme du GABA.

Il est prescrit en monothérapie dans le syndrome de West (spasmes infantiles). En association avec un autre épileptique, il sera utilisé dans le traitement des épilepsies partielles résistantes en dernière intention. Ce traitement ne peut être instauré que par un spécialiste (neurologue, pédiatre, neuropsychiatre).

Le Sabril® est disponible sous plusieurs formes galéniques : comprimé pelliculé, sachet de granulés. Les comprimés peuvent être coupés en deux pour faciliter l'administration. Le sachet doit être dilué dans un verre d'eau.

Chez un tiers des patients, l'utilisation prolongée de la vigabatrine entraîne des anomalies du champ visuel, avec un rétrécissement pouvant être important. Ces anomalies sont irréversibles. Ainsi, un examen du champ visuel et une évaluation de l'acuité visuelle seront réalisés à l'instauration du traitement puis tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement. La périmétrie ne peut être effectuée que chez des individus avec plus de 9 ans d'âge mental.

L'un des avantages de la vigabatrine est qu'elle n'est pas métabolisée, ni liée aux protéines et n'est pas inducteur enzymatique des cytochromes. Toutefois, son utilisation chez la personne âgée reste limitée en raison de l'effet sédatif.

Mis à part l'anomalie du champ visuel et la sédation, la vigabatrine présente d'autres effets indésirables fréquents :

- Alopécie
- Anémie
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales
- Arthralgie
- Prise de poids

Dans la population pédiatrique, les principaux effets indésirables seront l'excitabilité et l'agitation. (34)

Gabapentine

Le princeps est le Neurontin® commercialisé en 1994.

La principale indication de la gabapentine est le traitement des douleurs neuropathiques. Cependant, elle peut être utilisée en association dans le traitement des épilepsies partielles chez l'adulte ou l'enfant de plus de 6 ans. Il peut parfois être prescrit en monothérapie chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

La gabapentine n'est pas efficace sur les crises généralisées et peut aggraver celles-ci. Ainsi, il est difficile de prescrire cette molécule chez des patients ayant des crises mixtes.

Contrairement à ce que son nom pourrait laisser penser, la gabapentine n'a aucune action sur les récepteurs GABA et n'altère pas le métabolisme de celui-ci. Elle se lie à la sous unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques voltage dépendant. Cette liaison diminuerait la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans certaines zones cérébrales.

Les effets indésirables considérés comme fréquents sont :

- Anorexie ou augmentation de l'appétit
- Agressivité, dépression, anxiété, trouble de la pensée
- Somnolence, ataxie
- Tremblements, diminution des réflexes, paresthésies
- Hypertension artérielle
- Vertiges
- Dyspnée, toux, pharyngite, rhinite
- Œdème facial, purpura, prurit, acné
- Diminution du nombre de globules blancs, prise de poids (34)

Felbamate

Cette molécule a été développée en 1995, son nom commercial est le Taloxa®. Le mécanisme d'action précis n'est pas connu. Certaines études chez l'animal ont montré une augmentation du seuil épileptogène lors d'un traitement par felbamate.

Ce médicament a une indication particulière. Il est donné en association avec un autre traitement antiépileptique dans le syndrome de Lennox Gastaut chez les patients de plus de 4 ans. L'efficacité sera jugée après 2 ou 3 mois de traitement. Ce traitement sera poursuivi uniquement s'il y a une amélioration majeure dans la vie du patient.

Le principal problème de ce médicament est la survenue d'évènements pouvant être graves. C'est pour cela que l'évaluation de la balance bénéfice risque est importante.

Tout d'abord, la prise de felbamate peut entraîner une insuffisance hépatique notamment des insuffisances aiguës pouvant être mortelles (30% des cas). L'évaluation de la fonction hépatique sera obligatoire avant l'initiation du traitement (ALAT, ASAT, bilirubine). Pendant toute la durée du traitement, la fonction hépatique devra être évaluée toutes les 2 semaines. Si une anomalie significative apparaît le traitement devra être arrêté. Le patient ou son entourage doit être attentif à certains

signes pouvant apparaître : ictère, anorexie, vomissements, douleurs abdominales. Si ces symptômes apparaissent, un bilan doit immédiatement être réalisé.

Secondairement, le felbamate peut provoquer des anomalies hématologiques. Les effets relevés ont été la thrombopénie, la leucopénie, la pancytopénie, l'anémie et dans les cas les plus graves l'aplasie médullaire. Le risque de survenue d'aplasie médullaire est 100 fois plus important chez les patients traités par felbamate que dans la population générale. Ce risque peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Une numération de la formule sanguine et des plaquettes devra être réalisée avant l'instauration du traitement puis toutes les 2 semaines. En cas de neutropénie ou de thrombopénie, le traitement doit être arrêté. Certains symptômes sont également à surveiller tels que l'apparition d'ecchymoses, de saignements, de signes d'infection ou des signes d'anémie (fatigue, faiblesse...).

La prise concomitante du felbamate avec l'acide valproïque, la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital peut accentuer les effets indésirables respectifs.

La prescription initiale doit être hospitalière et réservée à des spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Le renouvellement doit être prescrit par les mêmes spécialistes. Il s'agit d'un médicament hospitalier pouvant être rétrocédé.(34)

Lamotrigine

Son nom commercial est le Lamictal®. Cette molécule est commercialisée en différents dosages, comme dosage on retrouve : 2mg, 5mg, 25mg, 50mg, 100mg et 200mg. Il fait partie des médicaments antiépileptiques les plus prescrits. Il a une indication pour environ tous les âges et pour différentes formes d'épilepsie. Ses indications sont :

- Chez l'adolescent de plus de 13 ans et l'adulte :
 - Traitement des épilepsies partielles et généralisées (incluant les crises tonico-cloniques) en monothérapie
 - Traitement des crises associées au syndrome Lennox Gastaut. Il sera l'antiépileptique de première intention souvent associé à un autre antiépileptique.
- Chez l'enfant entre 2 et 12 ans :
 - Traitement en monothérapie des absences typiques
 - Traitement en association pour les crises généralisées ou partielles
 - Traitement en association pour le syndrome de Lennox Gastaut

Son mécanisme d'action s'expliquerait par un blocage des canaux sodiques voltage dépendant. La libération du glutamate est ainsi inhibée.

La lamotrigine présente une interaction avec la contraception hormonale chez la femme. Une contraception peut multiplier la clairance de la lamotrigine par 2. Ainsi, la concentration sanguine sera plus faible. Il faudra donc porter une attention particulière dans certains cas :

- **Introduction de la contraception après la stabilisation du traitement par lamotrigine chez une patiente** : la posologie de lamotrigine peut être doublée dans certains cas. Lors de l'instauration de la contraception, la posologie de la lamotrigine sera augmentée de 50 à 100mg/jour chaque semaine en fonction de la réponse clinique. Il peut être intéressant de réaliser des dosages sanguins de lamotrigine. Une pilule sans semaine d'arrêt sera à privilégier pour éviter un changement de clairance durant cette semaine et un possible surdosage lors de cette semaine.
- **Arrêt de contraception lors du traitement par lamotrigine** : dans la plupart des cas, la posologie de lamotrigine devra être diminuée de 50%. La posologie sera diminuée progressivement de 50 à 10mg/jour toutes les semaines durant 3 semaines.

L'un des effets indésirables les plus connus de la lamotrigine est le risque cutané. En raison de ce risque, la lamotrigine doit être instaurée à faible dose chez chaque patient et augmentée progressivement toutes les 1 ou 2 semaines. Ces réactions surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement. L'incidence est d'environ 1 patient sur 500 et le risque est plus important chez l'enfant. Il peut s'agir de simples éruptions cutanées mais parfois cela peut conduire au syndrome de Stevens-Johnson, au syndrome de Lyell ou au DRESS syndrome. En cas d'apparition d'une éruption cutanée, le traitement doit être immédiatement arrêté et ne devra pas être réintroduit.

Comme dit précédemment, le risque d'apparition de ces syndromes est augmenté lors d'une prise concomitante avec le valproate de sodium. Il faudra donc doubler d'attention lors de l'instauration de cette association et arrêter la lamotrigine dès l'apparition d'un symptôme.

Mise à part les réactions cutanées, la lamotrigine entraîne fréquemment d'autres effets indésirables :

- Agressivité, irritabilité, céphalées
- Somnolence, tremblements, insomnie
- Nausées, vomissements, diarrhées et sécheresse buccale
- Arthralgie
- Fatigue, douleurs dorsales

La lamotrigine présente diverses interactions pharmacocinétiques avec les autres médicaments antiépileptiques. Le métabolisme de la lamotrigine sera perturbé par certains médicaments. Parmi ces interactions, on retrouve l'interaction avec le valproate, le valproate augmente la concentration plasmatique en lamotrigine. Contrairement à celui-ci d'autres antiépileptiques diminuent la concentration plasmatique tels que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne. Ces interactions n'auront pas d'effet sur la clinique dans la majorité des cas, mais une surveillance de la concentration plasmatique en lamotrigine peut être intéressante pour s'assurer de l'efficacité du traitement.

Concernant les modalités d'administration, le patient ne doit pas toucher le comprimé de Lamictal® en raison de sa galénique. Après avoir ouvert le blister, le patient doit directement déposer son comprimé dans la bouche ou dans l'eau. (34)

Tiagabine

Il s'agit du Gabitril® commercialisé en 1997. Il ne peut être utilisé que chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans. La tiagabine est indiquée dans le traitement des épilepsies partielles pouvant être secondairement généralisées en association avec d'autres antiépileptiques insuffisamment efficaces en monothérapie.

C'est un inhibiteur puissant de la recapture du GABA, cet effet inhibiteur entraîne une augmentation de la concentration en GABA. Ce médicament doit être pris au cours des repas.

Des ecchymoses peuvent apparaître spontanément, dans ce cas une numération de la formule sanguine doit être réalisée. L'un des effets indésirables fréquent est aussi un trouble de l'humeur (dépression, nervosité, troubles du cours de la pensée), la prise de ce traitement doit être accompagnée de surveillance et un traitement associé peut être envisagé.

Les autres principaux effets indésirables d'apparitions fréquentes sont la somnolence, les vertiges, la fatigue et les nausées.(34)

Topiramate

Le nom commercial est Eptimax®. Il existe différents dosages : 15mg, 25mg, 50mg, 100mg et 200mg. Son mécanisme d'action n'est pas réellement connu, il pourrait avoir un effet sur les canaux sodiques, augmenterait l'action du GABA qui est un neurotransmetteur inhibiteur.

Il est principalement indiqué dans le traitement des épilepsies partielles pouvant se généraliser ou des crises tonico-cloniques généralisées en monothérapie chez les adultes, adolescents ou enfants de plus de 6 ans. A partir de 2 ans il est possible de le prescrire en association avec un autre antiépileptique. Il peut également être donné pour traiter les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Enfin, sa dernière indication ne concerne pas l'épilepsie, il peut être prescrit en traitement prophylactique des migraines.

Lors de l'instauration du traitement, les posologies doivent être augmentées progressivement en fonction de la réponse clinique. Le topiramate sera administré en 2 prises quotidiennes. Il existe sous forme de comprimés et sous forme de gélules. Les comprimés ne sont pas sécables.

La prise de ce traitement est associée à une augmentation du risque de néphrolithiase chez les patients prédisposés. Il s'agit de calculs rénaux pouvant entraîner des coliques néphrétiques et des douleurs rénales ou du flanc. Il est donc conseillé pour les patients traités par topiramate une bonne hydratation.

Lors du premier mois de traitement sont également apparus des cas de myopie aiguë et de glaucomes secondaires. Les patients présenteront une baisse d'acuité visuelle soudaine, une augmentation de la pression oculaire et une rougeur oculaire.

Les autres principaux effets indésirables sont :

- La dépression, la somnolence et les vertiges
- Les nausées
- La perte de poids pouvant parfois nécessiter la prise de compléments alimentaires(34)

Oxcarbazépine

Le princeps est le Trileptal®. Sa forme galénique est un comprimé pelliculé. Il faut faire attention, il y a une barre de cassure mais elle n'est là que pour aider à la prise du comprimé. En divisant le comprimé, les deux moitiés n'auront pas la même dose d'oxcarbazépine. Il existe également une suspension buvable administrable avec une pipette de 10mL.

L'activité pharmacologique de ce médicament est due au métabolite de l'oxcarbazépine, le DMH (dérivé 10-monohydroxy). Le métabolite bloque les canaux sodiques voltage-dépendants. Ce blocage stabilise les membranes neuronales hyperexcitées et diminue l'influx synaptique.

Le Trileptal est utilisable à partir de 6 ans. Il est indiqué dans le traitement des crises partielles évoluant vers une généralisation secondaire ou non. Il peut être prescrit en monothérapie ou en association avec un autre antiépileptique. La dose d'entretien peut aller jusqu'à 2400 mg/jour chez l'adulte et est de 30 à 46 mg/kg/jour chez les enfants. La dose quotidienne sera divisée en 2 prises.

Avant la prise de la suspension buvable, il est nécessaire de secouer le flacon pendant 10 secondes pour remettre en suspension. La dose peut être administrée directement ou dans un peu d'eau. Après ouverture, le flacon se conserve 7 semaines.

Comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine a un risque accru de réactions cutanées chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 présent dans la population chinoise et thaïlandaise. Le dépistage de l'allèle peut être intéressant dans ces populations.

Parmi les effets secondaires on retrouve rarement une hypothyroïdie induite par l'oxcarbazépine. Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour la croissance de l'enfant, ainsi une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée dans la population pédiatrique.

De façon fréquente, la prise d'oxcarbazépine peut induire une prise de poids, une hyponatrémie, une instabilité émotionnelle voire une dépression, des troubles visuels, des éruptions cutanées ou encore des troubles digestifs.

Ce médicament est un inducteur enzymatique des cytochromes CYP3A4 et CYP3A5. Cet effet inducteur est responsable d'interactions pharmaceutiques avec

certaines médicaments (ciclosporine, contraceptifs oraux) en entraînant une diminution de la concentration plasmatique de ceux-ci. De plus, il a aussi un effet inhibiteur enzymatique du CYP2C19 pouvant augmenter les concentrations d'autres molécules comme la phénytoïne. En effet la concentration de phénytoïne peut être augmentée de 40%. (34)

D. Médicaments de 4^{ème} génération

Lévétiracétam

Il a été commercialisé en 2001 sous le nom de Keppra®. Actuellement, c'est un des antiépileptiques les plus utilisés. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Il ne modifierait pas la neurotransmission. Sur des études in vitro, le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intraneuronales en inhibant les canaux calciques de type N, cette inhibition réduit la libération de calcium. Le lévétiracétam se lierait à la protéine 2A de la vésicule synaptique impliquée dans la fusion vésiculaire et le relargage cellulaire des neurotransmetteurs.

En monothérapie, le Keppra® est indiqué dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans.

Ses indications sont plus nombreuses en association avec un autre antiépileptique :

- Traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir d'un mois.
- Traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.
- Traitement des crises généralisées tonico-cloniques chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

Le lévétiracétam existe sous forme de comprimé (250 mg, 500 mg, 1000 mg) et de solution buvable (100 mg/ml). La posologie quotidienne sera divisée en 2 prises au cours ou en dehors du repas. Pour les 2 formes, il est possible qu'après la prise le patient sente le goût amer du lévétiracétam. La solution peut être diluée dans un verre d'eau ou un biberon et peut être conservée 7 mois après ouverture.

La prise de cette molécule peut être responsable d'un comportement anormal, agressif. L'attitude du patient doit être surveillée afin de détecter la survenue de troubles psychiques avec des changements d'humeur ou de personnalité. Parmi les autres effets indésirables fréquents, on retrouve :

- L'anorexie
- La somnolence, les céphalées
- Les vertiges, la fatigue
- La toux, les douleurs abdominales, les nausées et vomissements

Le lévétiracétam n'a pas d'interaction avec les autres antiépileptiques, il ne modifie pas leur cinétique. Aucune interaction n'est relevée avec les contraceptifs oraux.

Zonisamide

Il s'agit du Zonegran®. Ce médicament pourra être prescrit en monothérapie ou en association avec d'autres antiépileptiques. En monothérapie, il est prescrit chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. En association, il sera prescrit chez les individus âgés de plus de 6 ans pour la même indication qu'en monothérapie.

Il est prescrit chez des individus de plus de 20 kg avec une dose poids de 6 à 8 mg/kg/j. Ainsi, le poids doit être surveillé pour avoir la dose optimale. Le poids n'est plus important à partir de 55 kg, dans ce cas la dose maximale sera toujours de 500 mg/j.

Le zonisamide aurait une action sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, son action entrainerait une diminution de la propagation des décharges épileptiques. Il présenterait également un effet modulateur de l'inhibition gabaergique.

Ce médicament est contre indiqué chez les personnes allergiques aux arachides ou au soja en raison de la présence d'huile végétale de soja.

Comme d'autres antiépileptiques, le zonisamide peut être responsable de l'apparition de réactions cutanées pouvant aller jusqu'à la survenue du syndrome de Stevens-Johnson. Ce risque sera encore plus élevé en cas d'association avec d'autres antiépileptiques responsables de ces réactions (lamotrigine).

Il faut également mettre en garde les patients et notamment les parents d'enfants traités par zonisamide sur le risque de coup de chaleur. La prise de zonisamide pourrait être responsable d'une diminution de la sudation et d'une augmentation de la température corporelle. Il est important d'insister sur des mesures à prendre en cas de temps chaud :

- Rafraîchir le visage et le corps
- Eviter les efforts physiques intenses
- Boire beaucoup d'eau fraîche
- Ne pas prendre d'autres médicaments augmentant ce risque : topiramate, acétazolamide, clomipramine, oxybutynine...

Il peut également être intéressant de surveiller d'autres paramètres durant le traitement comme les taux de lipases et d'amylases pancréatiques pouvant mettre en évidence une pancréatite ou encore les taux de créatine kinase et d'aldolase en cas de faiblesse musculaire ou myalgie pour écarter la piste de la rhabdomyolyse.

D'autres effets indésirables fréquents sont décrits :

- Perte de poids, anorexie : cette perte de poids peut parfois nécessiter la prise de compléments alimentaires avec une augmentation de l'apport calorique.
- Agitation, irritabilité, anxiété, insomnie, dépression
- Troubles de la mémoire, troubles d'élocution, tremblements
- Diplopie
- Lithiase rénale notamment chez les sujets prédisposés(34)

Prégabaline

La principale indication de la prégabaline (Lyrica®) est le traitement des douleurs neuropathiques. Toutefois, elle peut aussi être utilisée dans les troubles anxieux généralisés de l'adulte et en association avec un autre antiépileptique dans le traitement de l'épilepsie partielle avec généralisation secondaire ou non. Ce traitement est prescrit chez les patients de plus de 12 ans. Il n'existe qu'une forme galénique sous forme de gélule qui n'est pas adaptée à la population pédiatrique. De plus, les études de sécurité clinique et d'efficacité n'ont pas été réalisées chez les enfants.

La molécule va se lier à une sous unité des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central. La prise quotidienne est répartie en 2 ou 3 prises pendant ou en dehors du repas.

Les principaux effets secondaires sont :

- Etourdissement, céphalées, somnolence : il faut donc être vigilant pour la conduite automobile mais également chez le sujet âgé avec un risque de chute augmenté.
- Irritabilité, désorientation, euphorie
- Vision trouble : cet effet est surtout visible au début du traitement et peut disparaître malgré la poursuite de ce traitement.
- Augmentation de l'appétit, prise de poids

L'arrêt de ce traitement nécessite une diminution progressive en raison du risque d'apparition de symptômes de sevrage. Un mésusage important a été observé.(34)

Eslicarbazépine

Il s'agit du Zebinix® commercialisé en un seul dosage de 800 mg. Il peut être utilisé dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie ou en association avec un autre épileptique. Il ne peut être donné chez les enfants de moins de 6 ans.

Son mécanisme d'action est inconnu. Il empêcherait les décharges neuronales répétées en inactivant les canaux sodiques voltage-dépendants.

En cas de problème de déglutition, il est possible d'écraser les comprimés et de les mélanger avec de la nourriture. Le princeps contient de l'acétate d'eslicarbazépine qui sera métabolisé en eslicarbazépine. L'eslicarbazépine est le métabolite actif.

L'eslicarbazépine peut être responsable d'hyponatrémie. Souvent celle-ci est asymptomatique, mais parfois il peut y avoir une aggravation des crises. Il faut être particulièrement vigilant chez des patients traités avec d'autres médicaments pouvant induire une hyponatrémie (diurétiques, desmopressine). Lors de la prise de ces médicaments ou chez les patients insuffisants rénaux, il est donc conseillé de surveiller la natrémie avant et pendant le traitement.

Il existe des interactions médicamenteuses avec d'autres antiépileptiques. En cas d'association avec la carbamazépine, la concentration en métabolites actifs (eslicarbazépine) diminue d'un tiers. Il peut être nécessaire d'augmenter la posologie du Zebinix® en cas d'introduction de carbamazépine.

La diminution de concentration est aussi retrouvée en cas d'association avec la phénytoïne. Cette association est également responsable d'une augmentation de la concentration en phénytoïne de 35%. Ceci est expliqué par l'inhibition du CYP2C19. L'eslicarbazépine a un léger effet inhibiteur du CYP2C19 et inducteur de CYP3A4. Dans ce cas, il peut être justifié de diminuer la posologie de phénytoïne et d'augmenter la posologie d'eslicarbazépine.

Une faible interaction a été trouvée entre l'eslicarbazépine et la lamotrigine. Cette interaction n'entraîne pas de modification significative et ne nécessite pas de changement de posologie.

Aucune interaction n'a été trouvée lors de la prise concomitante avec le topiramate, le valproate de sodium et le lévétiracétam.

Les effets indésirables de ce médicament apparaissent généralement lors des premières semaines de traitement et sont principalement dose-dépendants. Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- Sensations vertigineuses, somnolence
- Troubles de l'équilibre, insomnie, tremblements
- Diplopie, vision trouble
- Nausées, vomissements, diarrhées
- Prise de poids(34)

Lacosamide

Le Vimpat® est commercialisé sous plusieurs formes galéniques : les comprimés et le sirop. Il peut être utilisé seul ou en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients de plus de 4 ans. Il est également prescrit en association avec un autre antiépileptique dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les patients de plus de 4 ans atteints d'une épilepsie généralisée idiopathique.

La lacosamide est administrée en deux prises quotidiennes. La forme sirop est prescrite chez les enfants ou les adolescents de moins de 50 kg afin de pouvoir adapter la posologie selon la masse corporelle. Le sirop est délivré avec un gobelet doseur qui sera utilisé pour les individus de plus de 50 kg et une seringue graduée

tous les 0,25ml pour une bonne adaptation de posologie chez les patients de moins de 50 kg. 1mL correspond à 10 mg de lacosamide.

Très peu d'interactions sont retrouvées. Le lacosamide n'est ni inducteur ni inhibiteur des CYP450. Il n'interagit ni avec les autres antiépileptiques, ni avec les contraceptifs.

Ses principaux effets indésirables sont :

- Confusion, insomnie, dépression
- Vertiges et céphalées
- Diplopie, vision trouble
- Troubles de la marche, chute, contusions

Rufinamide

Ce médicament a une indication spécifique, il est utilisé comme traitement adjuvant des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients de plus d'1 an. Son nom commercial est Inovelon® Il doit être instauré par un pédiatre ou un neurologue expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie.

Ce traitement doit être administré en deux doses égales le matin et le soir. Les comprimés sont sécables et écrasables. Il existe également une suspension buvable. Les deux formes sont interchangeables.

Il présente beaucoup d'effets indésirables se présentant de manière fréquente.

- Pneumonie, grippe, sinusite, rhinite...
- Anorexie, troubles de l'alimentation
- Anxiété, insomnie, somnolence, vertiges
- Etat de mal épileptique, convulsions entraînant l'arrêt du traitement dans 20% des cas.
- Epistaxis
- Fatigue, troubles de la marche, traumatisme crânien

II. Choix en fonction de la population

Le choix du traitement repose avant tout sur le type d'épilepsie diagnostiqué et la réponse au traitement chez le patient. Toutefois, chez certains groupes de patients certains traitements seront plus ou moins recommandés.

Selon l'âge du patient, la pharmacocinétique des médicaments peut varier (immaturité du système chez l'enfant et diminution de l'efficacité du système chez la personne âgée).

Les femmes en âge de procréer sont aussi une population particulière avec des risques d'interaction avec les contraceptifs ou l'effet tératogène potentiel lors d'une grossesse.

A. Enfant

L'une des difficultés pouvant être retrouvée dans cette population est la prise du médicament. Chez un jeune enfant, la prise de comprimé ne sera pas possible, on devra donc s'intéresser à la forme galénique.

Différents traitements ont des formes adaptées à l'utilisation pédiatrique :

- Primidone : comprimé écrasable
- Valproate de sodium : beaucoup de formes galéniques permettent son utilisation chez les enfants de moins de 11 ans → granulés LP, sirop, solution buvable.
- Clobazam (Likozam® uniquement) : suspension buvable indiquée chez l'enfant de plus de 2 ans.
- Vigabatrine : granulés en sachet pouvant être utilisés chez le nourrisson.
- Lamotrigine : comprimé dispersible ou à croquer
- Oxcarbazépine : suspension buvable pouvant être utilisée chez l'enfant de plus de 6 ans.
- Lévétiracétam : solution buvable administrable à partir de 1 mois en association avec un autre antiépileptique.
- Lacosamide : sirop administrable à partir de 4 ans.

Le traitement de premier choix chez les enfants souffrant de crises généralisées tonicocloniques est le valproate de sodium. Dans le contexte d'épilepsie partielle, la carbamazépine et l'oxcarbazépine seront les molécules conseillées. Pour traiter le syndrome de Lennox-Gastaut, les antiépileptiques seront essayés dans l'ordre suivant : valproate de sodium, lamotrigine et le topiramate. En cas d'absence d'efficacité, ces molécules seront associées entre elles.

Pour traiter les absences chez l'enfant, le valproate de sodium et la lamotrigine sont les molécules les plus prescrites. L'utilisation de l'ethosuximide est également envisagée en cas d'inefficacité des deux autres traitements.

Pour les adolescents souffrant d'épilepsie myoclonique juvénile, le premier traitement prescrit varie avec le sexe du patient. Le valproate de sodium sera privilégié chez les jeunes hommes alors que la lamotrigine est préférable chez les adolescentes. Cela s'explique par l'effet tératogène du valproate de sodium.

Dans tous les cas, il est préférable d'essayer plusieurs traitements en monothérapie. En cas d'efficacité de plusieurs médicaments, une association sera envisagée.(36)

B. Adulte

Dans le cadre de l'épilepsie généralisée ou indéterminée, le traitement de première intention chez l'homme sera le valproate de sodium. Il ne sera pas indiqué chez la femme en raison de l'effet tératogène de celui-ci. Chez la femme, le premier choix

sera la lamotrigine. Si ces traitements sont inefficaces, le lévétiracétam ou le topiramate sont les médicaments de seconde intention. En cas d'inefficacité, d'autres antiépileptiques seront essayés en monothérapie. La bithérapie n'est envisagée qu'après l'échec de plusieurs traitements.

Le traitement de l'épilepsie partielle sera différent de celui de l'épilepsie généralisée. En première intention plusieurs molécules peuvent être envisagées : carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, lacosamide, lamotrigine, lévétiracétam, zonisamide, gabapentine. En cas d'échec d'une de ces molécules, une seconde sera essayée. En cas d'autres échecs, ces traitements pourront être associés. (37)

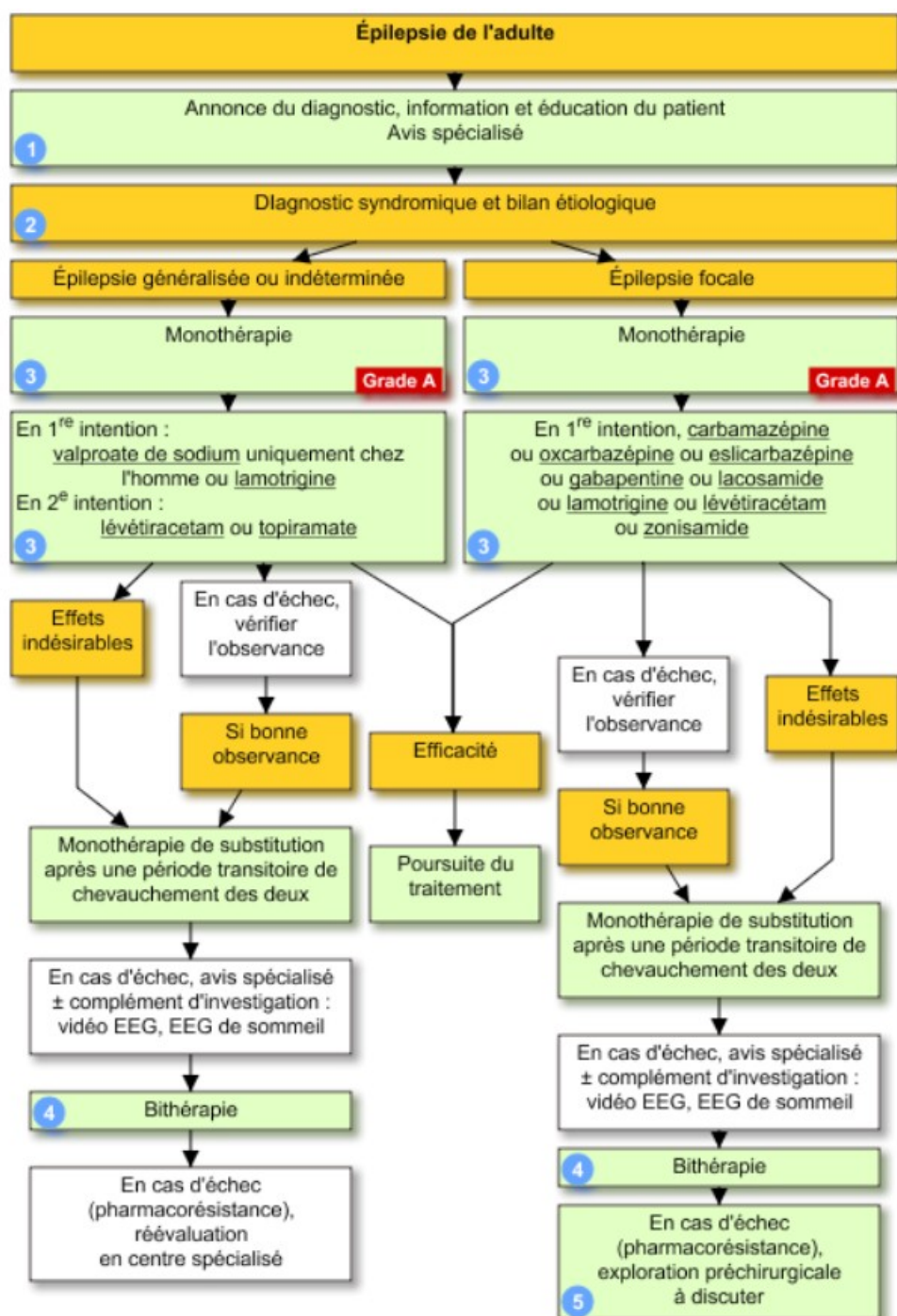


Figure 12 : arbre décisionnel du traitement(37)

C. Femme en âge de procréer

Il s'agit d'une population particulière. Tout d'abord, certains antiépileptiques ont un effet inducteur enzymatique pouvant rendre inefficace une contraception oestro-progestative. Ensuite, les antiépileptiques sont également connus pour leurs effets tératogènes. Il convient donc de trouver le médicament adapté à la patiente en fonction de la situation et de son envie.

Contraception

Les principaux médicaments diminuant l'efficacité de la contraception sont :

- La carbamazépine
- L'oxcarbazépine
- Le topiramate
- La primidone
- La phénytoïne
- Le felbamate
- L'eslicarbazépine

En cas de prescription d'un de ces médicaments, la contraception devra être assurée par une pilule dosée à plus de 50µg d'œstrogènes. L'utilisation supplémentaire d'une autre méthode contraceptive est recommandée. Il s'agira notamment d'une méthode de contraception mécanique tel que le préservatif. La simple utilisation de progestatif n'est pas suffisante, ainsi la pilule progestative et l'implant ne sont pas indiqués dans ce cas.

Le dispositif intra utérin est un bon moyen de contraception dans ce cas, il n'interfère pas avec la prise de médicaments.

Lors de la prise des autres antiépileptiques, il n'est pas nécessaire d'avoir une pilule dosée à 50µg d'œstrogènes, une pilule microdosée ou une pilule progestative peut être suffisante.

Un cas particulier a été rapporté, il s'agit de l'interaction entre la lamotrigine et la pilule oestro-progestative. En effet, comme précisé précédemment, la lamotrigine ne modifie pas l'efficacité de la contraception mais la contraception peut diminuer l'efficacité de la lamotrigine en diminuant sa concentration sanguine. Dans ce cas, un dosage de lamotrigine au niveau sanguin peut être intéressant. (38)

Une interaction entre le valproate et la prise de médicaments oestrogéniques a été mise en évidence. La prise d'un médicament à base d'œstrogène pourrait diminuer l'efficacité du valproate. A l'inverse, le valproate ne diminue pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux. (34)

Grossesse

Beaucoup de traitements antiépileptiques ont montré un effet tératogène ou une augmentation du risque de malformation chez les fœtus.

Certains médicaments sont donc contre-indiqués, d'autres sont déconseillés et certains sont tolérés.

Dans tous les cas, une femme enceinte épileptique ne peut pas se passer de traitement, la survenue de crises pourrait être bien plus grave que l'effet de certains traitements. Il faut choisir le meilleur traitement possible.

Dans tous les cas, il faudra utiliser la posologie minimale efficace. Les médicaments sont classés en fonction du risque. (24)

❖ Médicaments soulevant le moins d'inquiétude :

→ Lamotrigine :

Les nombreuses études n'ont pas montré d'incidence de la prise de lamotrigine sur le risque de malformations congénitales y compris les fentes labio-palatines. Aucun risque neurodéveloppemental n'a été mis en évidence. Evidemment, comme pour tout autre traitement, la posologie utilisée devra être la plus faible possible. Lors de la conception et du premier trimestre de la grossesse la prise d'acide folique est importante en raison d'un risque de déficit plus important chez la femme traitée par lamotrigine (inhibiteur de l'acide dihydrofolique réductase).

Les changements physiologiques peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique avec un risque de perte de contrôle des crises. Des contrôles réguliers de la concentration sérique en lamotrigine devront être effectués avant, pendant et après la grossesse. La posologie pourra être réajustée lors de la grossesse mais avec le risque de surdosage après l'accouchement. Ainsi, en cas de changement de posologie durant la grossesse, un réajustement posologique devra être fait rapidement après l'accouchement.

Concernant l'allaitement, la lamotrigine passe dans le lait maternel de façon très variable pouvant aller jusqu'à 50%. Une concentration importante chez le nourrisson peut entraîner des effets pharmacologiques tels que la somnolence, les éruptions cutanées ou une faible prise de poids. Si l'allaitement est souhaité par la mère, il faudra une surveillance clinique du nouveau-né (sédation, aspects cutanés, poids) et la réalisation d'un dosage plasmatique de la lamotrigine et des transaminases au bout de 2 ou 3 semaines chez l'enfant allaité. (34) (39)

→ Lévétiracétam

Comme pour les autres antiépileptiques, la monothérapie est préférable pour diminuer le risque de malformations. Le traitement doit être réévalué chez les femmes avec un projet de grossesse.

Les données publiées chez la femme enceinte traitée par lévétiracétam sont nombreuses et rassurantes. Elles ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif lors d'un traitement au 1^{er} trimestre de grossesse. Les études sur le neurodéveloppement des enfants exposés in utero sont moins nombreuses mais restent tout de même rassurantes.

Toutefois, il faudra être attentif durant la grossesse à la concentration maternelle en lévétiracétam. En effet, cette molécule passe très bien le placenta et les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes. Ainsi, le risque est le sous dosage maternel. La diminution de concentration peut atteindre 60% au troisième trimestre. Pendant cette grossesse, il faudra être attentif aux signes cliniques pouvant apparaître et aux concentrations plasmatiques éventuellement. La posologie du Keppra® sera à réévaluer dans le premier mois suivant l'accouchement.

Comme pour toutes les grossesses, il sera prescrit à la femme enceinte de l'acide folique (0,4mg/jour).

En cas d'allaitement, dans environ 25% des cas, le lévétiracétam est retrouvé dans le plasma du nourrisson. La concentration peut atteindre 22% de la concentration plasmatique maternelle. De rares effets peuvent survenir comme la sédation, la mauvaise prise de poids ou l'hypotonie. Ainsi, l'allaitement reste envisageable mais doit être reconsidéré en cas d'apparition d'un symptôme anormal.

→ Oxcarbazépine

La prise d'oxcarbazépine pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse n'entraîne pas d'augmentation du risque de malformations. Il en est de même pour le risque neurodéveloppemental.

Cependant, l'oxcarbazépine passe le placenta entraînant une diminution des concentrations plasmatiques chez la femme enceinte. Un réajustement des posologies peut être nécessaire. La posologie sera à nouveau modifiée pendant le 1^{er} mois qui suit l'accouchement.

De plus, l'effet inducteur enzymatique pourrait être responsable de troubles de la coagulation chez le nouveau-né par diminution des facteurs vitamine-K dépendants. Ainsi pendant les 15 derniers jours de la grossesse, une prescription de vitamine K1 sera donnée à la femme avec une posologie de 10mg/j. Après l'accouchement, une dose de vitamine K1 sera administrée par voie IV ou IM au nouveau-né.

L'oxcarbazépine passe dans le lait maternel. La concentration plasmatique chez l'enfant allaité peut atteindre jusqu'à 5% de la concentration plasmatique maternelle. La demi-vie d'élimination est plus longue que chez la mère (22h à la place de 2h). Au vu de ces données, l'allaitement est déconseillé. (34) (39)

→ [Eslicarbazépine](#)

Les données ne sont pas nombreuses, mais celles disponibles sont rassurantes. De plus, l'eslicarbazépine est le métabolite actif de l'oxcarbazépine pour lequel les données sont nombreuses et rassurantes.

Comme pour l'oxcarbazépine, l'effet inducteur peut être responsable de troubles de la coagulation chez le nouveau-né. Les mêmes précautions seront à prévoir.

Aucune donnée n'est disponible pour l'allaitement. En se référant aux données disponibles pour l'oxcarbazépine, l'allaitement est déconseillé lors du traitement par l'eslicarbazépine. (39)

❖ [Médicaments à proposer après les 4 premiers :](#)

→ [Carbamazépine](#)

Elle augmente le risque de malformation de la colonne vertébrale (spina bifida). La fréquence d'apparition de spina bifida est de 0,5%, alors qu'elle est de 0,05% dans la population générale. La période à risque se situe entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine d'aménorrhée. D'autres malformations sont également évoquées : les malformations cardiaques, les fentes palatines, les hypospadias. La prise d'acide folique est conseillée 2 mois avant la conception puis pendant la grossesse.

L'allaitement n'est pas recommandé puisque la carbamazépine et son métabolite passent dans le lait, cela peut entraîner une sédation. Certains cas d'hépatites cholestatiques ont été relevés. (34) (39)

→ [Gabapentine](#)

Au niveau de l'aspect malformatif, il n'y a aucune crainte. Les données sont nombreuses et rassurantes. Toutefois, le passage placentaire est très important pouvant entraîner une concentration doublée chez le fœtus par rapport à la concentration chez la mère. Ceci pourrait entraîner un surdosage chez le fœtus. Au niveau neurodéveloppemental, il n'y a aucun problème. (34) (39)

→ [Phénytoïne](#)

Le risque est décrit lors du premier trimestre essentiellement. Les malformations les plus rencontrées sont les anomalies craniofaciales (fentes palatines, dysmorphies faciales), retard de croissance, malformations cardiovasculaires et l'hypoplasie des phalanges distales et des ongles.

Lors de l'accouchement, le risque hémorragique est plus important et un syndrome hémorragique peut également survenir lors des premiers jours de vie. Il faudra donc

prévoir la prescription de vitamine K1 à 10mg/j pendant les 15 derniers jours de grossesse puis administrer en salle de travail 1mg en IV au nouveau-né.

L'allaitement reste envisageable puisque seulement 1 à 10% de la dose maternelle passe dans le lait.

→ Benzodiazépines

Le passage placentaire des benzodiazépines est important. La concentration dans le cordon est presque égale à la concentration plasmatique maternelle. Cependant, l'exposition à une benzodiazépine lors du 1^{er} trimestre n'a montré aucune augmentation du risque malformatif. Lors d'une exposition au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, il peut y avoir une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variation du rythme cardiaque. Ces signes sont réversibles à l'arrêt du traitement. Après l'accouchement, il peut y avoir deux phénomènes transitoires chez le nouveau-né. Tout d'abord, des signes d'imprégnations peuvent apparaître, il s'agit d'une hypotonie axiale ou d'un trouble de succion entraînant une mauvaise prise de poids. Cet événement peut perdurer jusqu'à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine utilisée. Le nouveau-né peut présenter un syndrome de sevrage néonatal. Ce syndrome apparaît sous la forme d'une hyperexcitabilité, une agitation et possiblement des trémulations néonatales.

Concernant l'allaitement, il est déconseillé pour les benzodiazépines avec une longue demi-vie. En raison de cette demi-vie importante, il y a un risque d'accumulation chez le nourrisson pouvant entraîner des effets indésirables dont une sédation, une hypotonie ou une apnée. Le clonazépam possède une demi-vie de 60 heures, le clobazam a une demi-vie pouvant aller jusqu'à 80 heures.

❖ Médicaments de dernière intention (déconseillés) :

→ Topiramate :

Le topiramate est tératogène chez l'animal. Chez les femmes, il passe très bien le placenta entraînant une concentration similaire entre le sang du cordon ombilical et le sang de la mère. Ce passage placentaire est responsable d'une diminution de concentration plasmatique maternelle associée à un risque de survenue de crises d'épilepsie. Lors d'une prise de topiramate lors du premier trimestre, une surveillance prénatale accrue sera nécessaire.

La prise de topiramate est également associée à une augmentation du risque de malformations. Le risque de fente labio-narinaire ou palatine est 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale chez les enfants exposés in utero lors du premier trimestre. Si cette malformation est survenue lors d'une première grossesse, le risque de survenue lors d'une grossesse ultérieure est également plus élevé. De plus, les nouveaux nés auront un petit poids à la naissance.

Avant la conception, il est conseillé d'arrêter le topiramate pour le remplacer par un autre antiépileptique. Ce remplacement est notamment important pour le premier trimestre de la grossesse. La reprise de ce traitement est possible lors du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre en prenant en compte la diminution de la concentration plasmatique et le risque de faible poids à la naissance et la sédation possible du nouveau-né.

Il est également déconseillé chez les mères traitées par topiramate d'allaiter le nouveau-né. Le topiramate passe dans le lait maternel, les risques de ce passage sont une mauvaise prise de poids chez l'enfant, une sédation ou la survenue de diarrhées et vomissements.

→ Ethosuximide :

Ce médicament n'a montré aucun risque malformatif, mais ceci n'a pas été assez étudié. Il n'est donc pas donné en première intention à cause de ce manque de connaissance. Le passage placentaire est important, de telle sorte que la concentration plasmatique maternelle et néonatale sont identiques. La surveillance du développement se fera essentiellement sur l'aspect du squelette.

Concernant l'allaitement, la concentration plasmatique en ethosuximide chez l'enfant allaité peut atteindre 75% de la concentration plasmatique chez la mère allaitante. Au vu de ce passage important et du manque de connaissances sur ce sujet, l'allaitement est déconseillé chez une patiente traitée par ethosuximide.

→ Felbamate :

Les données concernant l'impact de la prise de felbamate durant la grossesse sont pratiquement inexistantes. Cependant, il n'est pas tératogène chez l'animal. Il n'y a aucune donnée sur l'allaitement, ainsi celui-ci sera fortement déconseillé. Les principaux risques redoutés pour le fœtus et le nouveau-né sont une anomalie de la moelle osseuse et une insuffisance hépatique.

→ Lacosamide

Les données sont très peu nombreuses. Les études sur l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène. Le risque malformatif durant le 1^{er} trimestre ne serait pas augmenté.

Toutefois, le lacosamide passe très bien le placenta de telle façon que les concentrations néonatales et maternelles sont identiques.

Le traitement sera poursuivi lors de la grossesse uniquement si l'arrêt de lacosamide est impossible pour ne pas compromettre l'équilibre maternel.

L'allaitement est également déconseillé puisqu'il n'y a aucune donnée sur ce sujet.

→ [Phénobarbital](#) :

Il présente un effet tératogène donc on évite de le donner aux femmes en âge de procréer et en cas d'absence d'alternative thérapeutique, il faudra bien informer la patiente de ce risque. La patiente devra utiliser une contraception pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. Il entraînerait un risque malformatif 3 fois supérieur à la population générale. La principale malformation induite est la fente labiale ou palatine.

De plus, ce traitement est aussi un inducteur enzymatique induisant une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, il est conseillé d'utiliser une méthode additionnelle de type mécanique.

Le nouveau-né pourra présenter des symptômes d'imprégnation : sédation, hypotonie, mauvaise succion, faible syndrome de sevrage.

L'allaitement est déconseillé, une sédation associée à une mauvaise succion peut être présente et être à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale.

→ [Tiagabine](#)

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet tératogène. Toutefois, l'administration de fortes doses ont montré une toxicité péri et postnatale.

Quant aux études chez les femmes enceintes, elles sont très limitées. En raison du manque de données, ce traitement est déconseillé chez la femme enceinte.

De plus, il n'y a aucune donnée concernant l'allaitement, celui-ci est donc déconseillé également.

→ [Vigabatrine](#)

Il y a peu de données pour ce médicament. Le risque de fentes labiales et de malformations cardiaques est plus élevé que celui de la population générale. Il est déconseillé durant la grossesse car il n'est pas utilisé en monothérapie et lors d'une grossesse il est conseillé de privilégier autant que possible la monothérapie. Aucune anomalie du champ visuel n'a été montrée chez un enfant exposé in utero à la vigabatrine.

L'allaitement est aussi déconseillé car il n'y a aucune donnée publiée sur des enfants allaités par une mère traitée par vigabatrine.

→ [Zonisamide](#)

Une femme traitée par zonisamide doit utiliser un moyen de contraception durant tout le traitement puis 1 mois après l'arrêt du traitement.

Le traitement doit être réévalué lors d'un souhait de grossesse. La patiente devra prévoir une consultation pré-conceptionnelle pour envisager d'autres options thérapeutiques.

Les données sont limitées sur l'utilisation du Zonegran® pendant la grossesse. Mais les études animales montrent un effet tératogène avec l'apparition d'anomalies cardiaques, vertébrales, thymiques et des hernies ombilicales. Le zonisamide passe le placenta, les concentrations plasmatiques fœtales et maternelles sont équivalentes. La diminution de la concentration plasmatique maternelle peut être responsable de la survenue de crises convulsives, ainsi la posologie peut être modifiée lors de la grossesse en utilisant toujours la posologie la plus faible possible.

L'effet le plus rapporté est un faible poids de naissance. Les petits poids sont 2 fois plus fréquents chez les nouveau-nés ayant été exposés au zonisamide in utero.

En cas de traitement pendant les 10 premières semaines d'aménorrhée, une surveillance accrue du cœur et du squelette sera nécessaire. Lors du 3^{ème} trimestre, la croissance fœtale sera fortement surveillée.

Les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis de la prise du médicament pour adapter la prise en charge (sédation éventuelle).

L'allaitement est également déconseillé. Le zonisamide passe très bien dans le lait maternel. La demi-vie d'élimination étant de 60 heures, il y a un risque de surdosage dans le lait et chez l'enfant allaité. De plus, les données sur les enfants allaités par des mères sous zonisamide sont très peu nombreuses.

→ Prégabaline

Les conclusions des sites étudiés (e-vidal et le crat) sont assez contradictoires. Selon le Vidal, la prégabaline ne doit pas être utilisée lors de la grossesse sauf absolue nécessité en raison du peu de données à disposition. Alors que selon le site du CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes), l'utilisation est possible avec des données rassurantes.

Lors des études chez l'animal, la prégabaline n'a pas été tératogène aux posologies utilisées chez l'Homme. Une toxicité fœtale est apparue uniquement lors de la prise de doses largement supérieures à l'exposition chez l'Homme.(34) (39)

Un article publié en 2018 a regroupé les différentes études menées sur la prise de prégabaline pendant la grossesse. Ces études sont peu nombreuses (uniquement 4 études) avec des résultats peu cohérents. De plus, ces études étaient réalisées chez peu de sujets (cohorte de 30 patients) ce qui rend les résultats peu significatifs. Cependant, la plus grande étude menée sur plus de 400 sujets avec la meilleure analyse statistique n'a montré aucune augmentation du risque de malformation majeure.

Ainsi, l'interprétation du risque de la prise de prégabaline lors de la grossesse est subjective. Il est donc préférable de n'utiliser la prégabaline qu'en cas de nécessité avec un rapport bénéfice/risque favorable. (40)

→ Rufinamide

L'utilisation du Rufinamide chez la femme enceinte n'est pas encore assez étudiée. Cette molécule n'est pas retrouvée sur le site du CRAT. En l'absence de données, la femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace lors d'un traitement par rufinamide. Lors d'une planification de grossesse, un changement de traitement doit être envisagé, le rufinamide ne sera poursuivi qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

L'allaitement est également déconseillé à cause du manque de connaissance.

❖ Médicament contre indiqué :

Il s'agit du valproate de sodium. Il a un effet tératogène puissant. Les risques sont tels, que durant une grossesse, on privilégiera une association d'autres antiépileptiques à la prise de valproate seul. Ainsi, il ne doit être prescrit qu'en dernière intention chez les enfants de sexe féminin et les femmes en âge de procréer.

La prise de ce médicament durant la grossesse entraîne de graves malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux. Le risque est important même en administrant la plus faible dose possible. Ce traitement induit beaucoup de formes de malformations :

- Anomalie de fermeture du tube neural
- Dysmorphies faciales, fentes palatines ou labiales
- Craniosténoses
- Malformations cardiaques, rénales ou urogénitales
- Malformations des membres
- Déficit auditif avec malformation des oreilles

Concernant les troubles neurodéveloppementaux induits, les études montrent que chez les enfants exposés au valproate lors du développement néonatal, jusqu'à 40% présentent des retards de développement (acquisition tardive de la parole ou de la marche), des capacités intellectuelles diminuées ainsi que des troubles de la mémoire. Il y a également un risque accru de présenter des troubles de déficit de l'attention lié à l'hyperactivité (TDAH). Le risque de survenue d'autisme infantile est multiplié par 5 chez les enfants exposés in utero.

Ainsi chez les femmes en âge de procréer, un programme de prévention de la grossesse a été mis en place.

- Le spécialiste doit décrire tous les risques à la patiente lors de l'initiation du traitement et s'assurer que celle-ci les comprend.
- Avant le début du traitement, un test de grossesse doit être réalisé. Ce test devra être effectué régulièrement pendant le traitement.
- Le spécialiste doit réévaluer le traitement chaque année

- Au moins une méthode de contraception devra être utilisée. On privilégiera l'utilisation d'un dispositif intra-utérin ou de l'implant (pour éviter les risques d'oubli)
- Un formulaire d'accord de soin doit être signé par le praticien et la patiente. Ce formulaire sera complété et signé lors de toutes les visites annuelles. Le praticien doit rediscuter de tous les risques avec la patiente lors de ces consultations. Le formulaire a été joint en annexe.

A chaque délivrance du traitement, le pharmacien doit s'assurer que la patiente ait sa carte patiente ou de la délivrer si celle-ci n'a pas été remise par le spécialiste. Il faut également insister sur le fait de ne pas arrêter d'elle-même le traitement en cas de désir ou de suspicion de grossesse.(34)

Valproate et grossesse - Eléments essentiels à retenir

Nom: Date:

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.

Figure 13 : carte patiente (34)

Concernant l'allaitement, environ 80 cas d'enfants allaités par une femme traitée par valproate ont été recensés. Il a été montré qu'une très faible partie du médicament passait dans le lait maternel (1-2%). La concentration plasmatique chez le nourrisson est infime. Une étude a comparé les troubles cognitifs chez des enfants exposés lors de la grossesse puis allaités et chez des enfants exposés lors de la grossesse puis nourris avec du lait maternisé. Les performances cognitives ne diffèrent pas entre les deux groupes. L'allaitement est donc possible. (39)

D. Personne âgée

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans cette population :

- Métabolisme différent : métabolisme hépatique diminué et clairance rénale modifiée.
- Polymédication : un patient âgé présente souvent plusieurs pathologies traitées par divers traitements. Il faut donc se méfier des interactions possibles.
- Susceptibilité accrue aux effets indésirables notamment sur le plan cognitif.

Certains antiépileptiques sont des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques. Parmi les inducteurs, on retrouve la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la

primidone. Il existe un inhibiteur qui est le valproate de sodium. Les autres antiépileptiques ont un effet minime ou nul sur les enzymes hépatiques. Ils seront donc moins à risque d'interactions pharmacocinétiques.

Les personnes âgées étant plus susceptibles de développer des effets indésirables cognitifs, il faudrait privilégier les antiépileptiques qui ont montré peu d'effets cognitifs dans cette population. Les traitements ayant montré un effet minime ou nul sur les fonctions cognitives et psychomotrices sont la gabapentine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine et le lévétiracétam. A l'inverse, le phénobarbital, la primidone et le topiramate ont un effet potentiellement important.

Le choix va dépendre de la personne, de son traitement et de ses fonctions physiologiques. Toutefois, les antiépileptiques plus récents ont un profil plus favorable pour cette population.(41)

III. Autres traitements

A. Chirurgie

Elle est réservée aux patients atteints d'épilepsie partielle pharmacorésistante. Il faut qu'il y ait un foyer localisé pouvant être enlevé sans créer de déficit fonctionnel.

A l'aide de l'IRM, une lésion cérébrale va être recherchée. Selon la localisation de la lésion, elle pourra être enlevée. Cependant, dans certaines situations aucune lésion n'est apparente. Dans ce cas, une recherche précise du foyer épileptogène doit être effectuée afin de n'enlever que cette partie. Cette recherche se réalise à l'aide de la mise en place profonde d'électrodes sous la forme de plaques d'électrodes posées à la surface du cerveau ou d'électrodes implantées dans la structure supposée responsable des crises.

La chirurgie est surtout réalisée pour les épilepsies du lobe temporal avec une excellente réussite. Elle s'avère plus difficile dans certaines épilepsies comme celle du lobe frontal ou pariétal générant plus souvent un handicap. (42)

Les objectifs de la chirurgie peuvent être la suppression des crises d'épilepsie ou la diminution de leur fréquence ou la diminution de la sévérité des crises. Elle peut également permettre de diminuer le nombre de médicaments pris par le patient, les effets indésirables de ces traitements et améliorer la qualité de vie des patients.

Les risques de la chirurgie varient en fonction de la zone touchée. Lors d'une intervention au niveau du lobe temporal, le risque est un dysfonctionnement de la mémoire verbale et de la recherche de mots. La résection bilatérale de l'hippocampe peut entraîner une amnésie antérograde profonde.

Il faut que le patient soit au courant de la balance bénéfice risque et accepte de réaliser l'opération. Il faut également qu'il sache que toutes les opérations ne permettent pas la suppression des crises et que celles-ci peuvent tout de même se produire après l'opération.(43)

B. Stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague est une méthode utilisée pour les patients dont l'épilepsie est résistante aux traitements médicamenteux et n'étant pas éligibles à la chirurgie. Le principe de la stimulation est d'envoyer de faibles impulsions électriques au niveau du nerf vague gauche.

Cet appareil est composé de diverses parties : l'électrode, le boîtier et un aimant. La mise en place de celui-ci nécessite une opération. Tout d'abord, l'électrode sera placée au niveau du cou sur le nerf vague gauche. Cette électrode sera reliée à un boîtier implanté entre la clavicule et le mamelon du patient. Quant à l'aimant, le patient devra toujours l'avoir avec lui pour pouvoir l'utiliser dans des situations particulières.

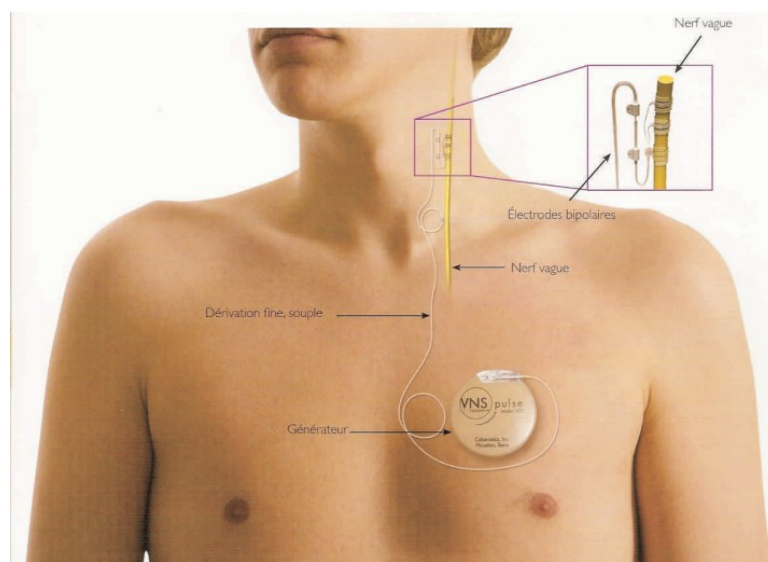


Figure : implantation du stimulateur (44)

Ce stimulateur perturberait l'activité synchrone et rythmée des cellules du cerveau ce qui réduirait le nombre de crises d'épilepsies. Il enverra des décharges seront un rythme et une intensité définie (exemple : décharge de 30 secondes toutes les 5 minutes). Les ajustements seront faits progressivement en fonction du nombre de crises et de leur réponse à la stimulation.

Cette méthode, comme tout autre traitement peut présenter certains effets indésirables :

- Changement du timbre de la voix lors de la stimulation
- Dysphagie : ainsi la pose de celui-ci est contre indiquée en cas de dysphasie préexistante
- Toux, enrouement, picotement au niveau de la gorge
- Douleurs musculaires, maux de tête

L'aimant pourra servir à arrêter ou raccourcir la durée de la crise. Il faudra qu'il soit passé sur la peau au niveau du boîtier pour induire une stimulation supplémentaire. L'utilisation de l'aimant est enregistrée par le stimulateur et servira au suivi du traitement et à son ajustement.

Il a également une autre fonction. S'il est placé plus de 60 secondes sur le boîtier, les impulsions s'arrêteront. Le patient pourra utiliser cette fonction si les stimulations lui causent trop d'inconfort. Une fois que l'aimant est éloigné du boîtier, la stimulation recommence.

L'utilisation du stimulateur du nerf vague peut être associée à un traitement médicamenteux antiépileptique.

Il faut que tout l'entourage de la personne sache comment utiliser l'aimant en cas de survenue d'une crise d'épilepsie. L'aimant devra être éloigné des appareils électroniques (ordinateur, télévision, carte de crédit). La pile du générateur et l'aimant seront changés tous les 8 ans. Le patient devra être vigilant pour ne pas recevoir de coup au niveau du thorax et du cou. (44)

C. Régime cétogène

Le régime cétogène est utilisé comme traitement non pharmacologique pour contrôler l'épilepsie infantile résistante. Le principe de ce régime est de limiter au maximum l'apport en glucides et en protéines et d'augmenter l'apport en graisses.

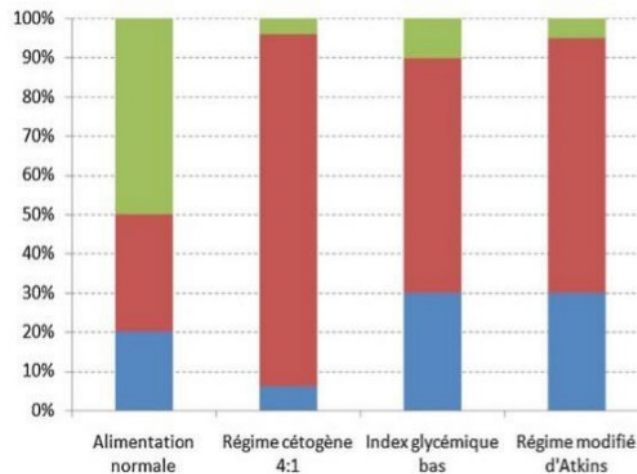
La principale source d'énergie du cerveau est la métabolisation des glucides en glucose. En diminuant cet apport, le corps devra trouver une autre source d'énergie et utiliser les graisses apportées. Les acides gras seront transformés en corps cétoniques au niveau hépatique. Les corps cétoniques passeront la barrière hémato-encéphalique et deviendront la source d'énergie du cerveau.

Cependant, c'est un régime difficile à suivre, dans les études 50% des patients abandonnaient.

Ce régime est instauré en milieu hospitalier après une période de jeun de 24-48 heures. Lors de l'introduction, le taux de glucose et le taux de cétone dans les urines seront surveillés.

Dans le régime cétogène classique, les apports quotidiens seront répartis en différentes proportions : 85-90% d'acides gras à longue chaîne, 6-8% de protéines, 2-4% de glucides. Il s'agit d'un régime strict, nécessitant de peser les aliments au gramme près.

Toutefois, il existe un régime modifié moins contraignant ne nécessitant pas de peser les aliments. L'apport en acide gras et en protéines n'est pas limité. Les proportions seront différentes : 60-70% d'acides gras, 30% de protéines et 5% de glucides.



En vert les glucides, en rouge les lipides et en bleu les protéines

Figure 14 : répartition quotidienne des différents régimes (45)

Dans cette situation, le pharmacien doit être vigilant pour ne pas délivrer des médicaments à haute teneur glucidique pour pouvoir maintenir la cétose. La suspension buvable d'oxcarbazépine et le sirop d'acide valproïque sont notamment riches en glucides. (46)

D. Cannabis

Dans un premier temps, l'utilisation du cannabis était surtout évoquée pour d'autres pathologies comme la dépression, les douleurs musculaires, la névralgie. L'utilisation du cannabis a longtemps été illégale dans le monde. Actuellement, ce sujet est de nouveau étudié et certains textes de loi permettent l'usage du cannabidiol comme thérapeutique.

La substance intéressante en thérapeutique est le cannabidiol. Il a montré certains effets anticonvulsivants, son mécanisme d'action n'est pas élucidé. Il existe une autre substance : le THC (tétrahydrocannabinol). Cette substance est plutôt responsable des effets néfastes. Ainsi, comme traitement on recherche un produit riche en cannabidiol avec une concentration minimale en THC.

Une étude a été menée sur des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Elle permettait de comparer une population traitée avec du cannabidiol et une population traitée avec un placebo. Dans cette étude, chez les enfants traités par CBD, une réduction de 42% des crises atoniques a été observée contre 17% chez les enfants traités par placebo. L'utilisation du CBD entraînait quelques effets secondaires : diarrhées, somnolence et perturbation des enzymes hépatiques.

Une autre étude a été effectuée en 2018. Elle permettait d'évaluer l'efficacité et la tolérance du CBD au long cours. Cette étude comprenait diverses populations d'épileptiques (enfants, adultes) avec des causes variées d'épilepsie. La fréquence des crises était divisée par 2 chez 52% des patients. La dose moyenne finale était de

25mg/kg/jour. Les effets secondaires les plus retrouvés étaient les diarrhées et la somnolence.

Le cannabidiol est consommé sous forme d'huile, de fleurs séchées ou de comprimés. Il a longtemps été délivré avec une autorisation temporaire nominative. Actuellement il a une AMM (autorisation de mise sur le marché). Il ne peut être prescrit que pour une population particulière :

- Patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut
- Patients atteints du syndrome de Dravet

Ces patients doivent être âgés de plus de 2 ans. Il sera prescrit en association avec le clobazam.(47)

La délivrance du cannabis thérapeutique est en expérimentation depuis mars 2021 pour une durée de 2 ans. Les pharmaciens et médecins voulant participer à l'expérimentation doivent suivre une formation. Cette formation permet notamment au pharmacien de mieux conseiller le patient sur l'utilisation du cannabis et d'assurer son bon usage. Le pharmacien apprend également le mode d'administration, les effets secondaires, les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses. La prescription initiale devra être faite par un médecin exerçant dans une structure de référence prenant en charge les indications thérapeutiques. Le renouvellement pourra être fait par n'importe quel médecin ayant réalisé la formation.

Le traitement est considéré comme un stupéfiant et est soumis aux règles de ceux-ci. Sur l'ordonnance, le médecin devra indiquer le nom de la pharmacie délivrant le traitement. Il peut s'agir d'une pharmacie à usage intérieur ou d'une pharmacie d'officine. La liste des pharmacies formées à la délivrance est indiquée sur le site de l'ANSM. Le pharmacien devra remplir un registre de suivi des patients. Le patient doit venir lui-même à la pharmacie. Si c'est impossible, une autorisation pourra être donnée aux proches ou aux soignants.(48)

Partie 3 : Accompagnement du patient ; rôle du pharmacien

Le pharmacien peut jouer un rôle important dans la prise en charge du patient. Il a un lien étroit avec le patient. Le patient vient chaque mois à l'officine pour chercher les médicaments. Ainsi, le pharmacien est l'un des professionnels de santé que le patient verra le plus souvent et avec lequel un lien de confiance peut s'établir.

I. Particularités réglementaires

Cette partie ne concerne pas directement le patient. Cependant dans certaines situations, des formalités administratives et réglementaires sont à respecter. Certaines conditions sont nécessaires lors de la délivrance de quelques médicaments.

A. Médicaments à marge thérapeutique étroite

Depuis janvier 2020, le pharmacien a pour devoir de substituer tous les traitements par les génériques. Si le patient ne désire pas le générique, il doit régler le princeps et se fera rembourser par la sécurité sociale sur la base du générique. La différence entre les deux prix restera à charge du patient.

Cependant, il existe plusieurs exceptions à la règle. La substitution peut être exclue pour 3 raisons particulières :

- Enfants de moins de 6 ans si aucune forme galénique adaptée n'est disponible chez les médicaments génériques
- Contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire (mention CIF)
- Médicaments à marge thérapeutique étroite(49)

Plusieurs traitements antiépileptiques se trouvent dans la liste des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE). La non substitution sera autorisée lorsque le patient est stabilisé avec le traitement. Toutefois, lors d'une initiation de traitement, le générique sera délivré, cette règle ne concerne que les traitements déjà établis.

Les antiépileptiques concernés sont : lamotrigine, lévétiracétam, prégabaline, topiramate, zonisamide et valproate de sodium.

Sur l'ordonnance, la mention « non substituable MTE » devra être notifiée. Si le pharmacien le rajoute lors de la délivrance il devra noter « non substituable MTE-PH ». (50)

B. Valproate de sodium

La particularité réglementaire concerne la délivrance du traitement chez des enfants, adolescent et adultes de sexe féminin. Pour les hommes, il n'y a pas de modalités de prescription et de délivrance.

Cette particularité a déjà été évoquée dans la partie sur les risques pendant la grossesse. Il s'agit d'un médicament tératogène contre indiqué lors de la grossesse.

La prescription initiale est réservée à certains spécialistes en neurologie et en pédiatrie. Lors de cette prescription, le spécialiste doit évoquer les risques de ce traitement et faire signer l'accord de soin qui sera remis à la patiente. Dans cet accord de soin, les deux parties attestent de l'utilisation d'une contraception efficace. La carte patiente doit lui être remis.

Le renouvellement peut être effectué par tout prescripteur. A chaque délivrance, la patiente doit présenter l'ordonnance initiale datant de moins d'un an, la carte patiente et l'accord de soin.

Une autre spécificité de ce traitement qui concerne toute la population est qu'il fait partie de la liste des médicaments à marge thérapeutique étroite.

C. Benzodiazépines

L'ordonnance peut être rédigée par n'importe quel prescripteur.

La particularité concerne la durée de prescription. Ces molécules ne peuvent être prescrites que pour une durée maximale de 3 mois. Le patient doit retourner consulter son médecin au bout de 3 mois pour avoir une nouvelle ordonnance.

L'ordonnance devra être présentée dans un délai de 3 mois maximum à la pharmacie pour la première délivrance.

Lors de la prise d'un traitement chronique, lorsque le patient a une ordonnance d'une durée de plus de 3 mois, il est possible pour le pharmacien de réaliser une délivrance exceptionnelle. Cette procédure peut être effectuée une fois dans l'année si le patient n'a pas de rendez vous médical assez rapidement. Cette règle n'est pas valable pour certains médicaments dont les benzodiazépines.

Le pharmacien ne peut délivrer qu'un mois de traitement, le patient devra revenir le mois suivant pour avoir la suite de son traitement.(51) (52)

D. Vigabatrine

Le Sabril® ne peut être prescrit initialement que par certains spécialistes en neurologie, neuropsychiatrie et pédiatrie. La durée maximale de prescription est d'un an.

Le renouvellement de l'ordonnance peut être effectué par tout prescripteur. Lors de la délivrance du traitement, le patient doit toujours présenter l'ordonnance initiale du spécialiste.(53)

E. Rivotril®

Il s'agit d'un assimilé stupéfiant, les règles de prescription suivent celles des stupéfiants.

Ce traitement ne peut être prescrit que par des spécialistes en neurologie ou pédiatrie. La durée maximale de prescription est de 3 mois. Le renouvellement peut être effectué par tout prescripteur sous présentation de l'ordonnance initiale datant de moins d'un an.

L'ordonnance doit être sécurisée. Cette ordonnance ne peut pas être dématérialisée. Elle doit être manuscrite. Le papier est spécial, on doit voir par transparence un caducée du médecin. Les coordonnées du médecin doivent être en haut à gauche en écriture bleue. Le dosage et la posologie doivent être écrits en toutes lettres.

En bas à droite, il y a un carré dans lequel on note le nombre de spécialités prescrites. Il ne s'agit pas d'un simple carré, il s'agit de micro-lettres.

A gauche, un numéro de lot du bloc d'ordonnances sécurisées est indiqué. (50)

Caractéristiques de l'ordonnance protégée



Figure 15 : ordonnance sécurisée

Contrairement aux autres stupéfiants, l'ordonnance ne doit pas être présentée dans un délai de 72h. Le patient a 3 mois pour présenter l'ordonnance et le pharmacien

n'effectue pas de carence. La copie de l'ordonnance doit être gardée pendant 3 ans par le pharmacien.(54)

F. Buccolam®

Le Buccolam est également un assimilé stupéfiant. L'ordonnance utilisée est la même que pour le Rivotril. La différence entre ces médicaments est la durée de prescription. La prescription peut être effectuée pour un an par un spécialiste en neurologie ou en pédiatrie. Le renouvellement peut être réalisé par n'importe quel prescripteur sous présentation de l'ordonnance initiale datant de moins d'un an.

Il s'agit d'un médicament d'urgence, on peut en délivrer au médecin avec présentation d'une ordonnance sur laquelle est spécifié « pour usage professionnel ».

La copie de l'ordonnance doit être conservée durant 3 ans.(55)

II. Conseils à l'officine

A. Observance

1) Défaut d'observance

Les troubles de l'observance sont responsables d'une persistance des crises lors de la prise du traitement. Cette mauvaise observance peut être causée par une mauvaise adhérence au traitement.

La mauvaise adhérence est encore plus fréquente chez les adolescents. La faible connaissance du traitement, de son action et de ses effets secondaires serait l'un des principaux facteurs causant l'inobservance. (56)

Un questionnaire a été distribué à des patients épileptiques de tout âge. Pour les patients enfants, les parents répondaient au questionnaire. Concernant l'observance, parmi 263 patients, 79% ont répondu n'avoir jamais oublié leur traitement, 21% ont admis l'avoir occasionnellement oublié volontairement ou non. 85% des parents n'ont jamais oublié d'administrer le traitement à leur enfant. Les principaux facteurs limitants l'observance recueillis ont été les effets indésirables et le nombre de prises quotidiennes. D'autres raisons ont été évoqués dont la forme galénique et la peur du jugement. (57)

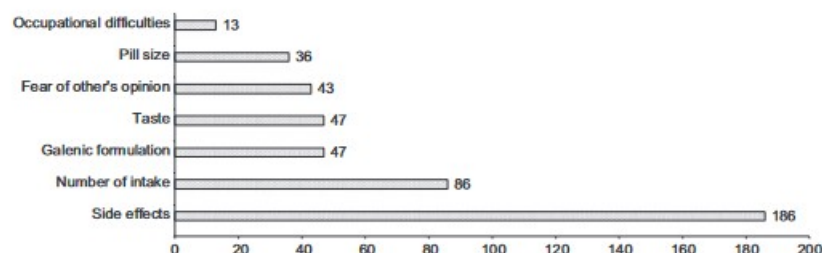


Figure 16 : cause de mauvaise observance (57)

Cette mauvaise observance peut être détectée par le pharmacien. Le pharmacien peut s'apercevoir que le patient ne vient pas chercher régulièrement son traitement. Le sujet peut être évoqué et les raisons de non observance peuvent être recherchées.

2) Amélioration de l'observance

Le choix du traitement est primordial. La monothérapie est à privilégier. Elle permet de limiter le nombre d'interactions médicamenteuses possibles, limiter le nombre d'effets indésirables mais également le nombre de médicaments à administrer dans la journée.

Il est conseillé également de privilégier les prises uni-quotidiennes ou biquotidiennes. Les horaires des prises sont à adapter au mode de vie du patient. Par exemple, pour un adolescent allant à la cantine le midi lors de la semaine il faudra privilégier des prises au matin et au soir. Sinon, la prise du midi serait compliquée et l'adolescent ne prendrait pas le traitement. S'il ne faut qu'une prise par jour, les médicaments ayant des tendances à faire somnoler le patient seront donnés au soir.(56)

Des rappels de prise peuvent être mis en place avec notamment un réveil sonnante à l'heure de prise. Il existe également des applications pouvant envoyer des notifications pour rappeler la prise, dans ces applications le patient peut également notifier les crises.

Pour certains patients, la mise en place d'un pilulier quotidien ou hebdomadaire peut être intéressante. Le pilulier est surtout utilisé chez les personnes âgées, cela leur permet de se repérer. S'ils ne savent plus s'ils ont pris leur traitement, ils n'ont besoin que de regarder la case pour vérifier qu'elle soit vide. Le pilulier leur permet également de n'oublier aucun médicament puisqu'ils sont souvent traités pour plusieurs pathologies. La mise en place du pilulier peut être plus compliqué dans certaines populations notamment chez les adolescents. Les adolescents n'acceptent pas d'avoir une pathologie chronique et rejettent cette idée.

La prise peut être associée à un rituel quotidien. Par exemple, le patient peut le prendre quand il va se coucher à condition qu'il ait une heure de sommeil régulière.

Tous ces conseils doivent être donnés lors de la délivrance du traitement à un patient qui ne prend pas régulièrement son traitement. Si le pharmacien voit que le patient ne prend pas régulièrement son traitement, il peut échanger avec le patient

pour trouver une solution. Si le patient se plaint d'effets indésirables, le pharmacien peut chercher une manière de contrer ses effets ou tout simplement avertir le médecin pour un changement éventuel. Si le patient se plaint d'une prise de poids, une adaptation de l'alimentation peut être proposée ou pour un problème de somnolence une prise au soir peut être conseillée. Il s'agit d'un des rôles principaux du pharmacien, détecter un problème et trouver une solution avec le patient en s'adaptant à son rythme de vie.

B. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique s'est beaucoup développée durant ces dernières années, notamment pour certaines maladies chroniques comme le diabète ou l'asthme. En revanche, dans le domaine de l'épilepsie, la mise en place de ces programmes est très récente et n'est pas encore très développée. Pourtant, ces programmes pourraient être très bénéfiques dans la prise en charge de cette pathologie.

Dans l'éducation thérapeutiques, divers acteurs entrent en jeu comme des infirmières, des médecins, des psychologues. Les pharmaciens ne sont pas encore beaucoup impliqués dans ces programmes alors qu'ils le sont dans les autres pathologies.

Plus de 90% des parents d'enfants épileptiques et 79% des parents d'adolescents sont intéressés par les programmes d'éducation thérapeutique. Seulement 55% des adolescents le sont, il s'agit d'une population en grande difficulté face à cette pathologie.

Une étude sur les programmes d'éducation thérapeutique impliquant des enfants, parents et adolescent a recherché les sujets qui préoccupaient le plus les personnes. Concernant le traitement, la principale préoccupation des parents étaient les effets indésirables. Les deux préoccupations suivantes étaient les interactions médicamenteuses et l'utilité de chaque médicament. Dans cette partie d'éducation, le pharmacien pourrait avoir un grand rôle, puisqu'il s'agit du professionnel de santé le plus formé sur ces points.

Les parents montraient également un intérêt sur la conduite à tenir en cas d'oubli de prise alors que les adolescents n'y accordaient que peu d'intérêt.

Cette population a montré un grand intérêt sur la conduite à tenir en cas de crise d'épilepsie, les facteurs déclenchants et les facteurs permettant de minimiser la survenue de crises.

L'aspect psychosocial est également recherché chez ces patients. Cet aspect doit être intégrer dans le programme d'éducation thérapeutique. Les patients se demandent notamment comment aborder cette pathologie avec leur entourage, l'impact du mode de vie sur l'apparition des crises.

Les parents des enfants épileptiques étaient également intéressés par les sujets suivants :

- Conseils sur l'hygiène de vie de l'enfant
- Conduite automobile
- Scolarité
- Contraception
- Surveillance de l'épilepsie(58)

C. Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils peuvent être donnés lors de la prescription du traitement par le spécialiste ou le médecin traitant mais également lors d'une discussion au comptoir pendant la délivrance du traitement. Il est toujours favorable de parfois rappeler quelques conseils aux patients. Il est notamment important de pouvoir agir au niveau des facteurs de risque.

Pour les épilepsies photosensibles, il faut éviter l'exposition au stroboscope qui peut déclencher une crise. L'exposition aux écrans doit être modérée. Lors de l'utilisation d'écran, certaines précautions sont à mettre en place. La personne doit être le plus loin possible de l'écran, la pièce doit être éclairée, une pause doit être faite toutes les 30 minutes ou le temps d'utilisation ne doit pas excéder 2 heures. Pour les épilepsies non photosensibles, ces précautions ne sont pas nécessaires.(59)

I) Sommeil

La fatigue étant un facteur de risque important, des conseils pour améliorer le sommeil ou éviter la fatigue peuvent être donnés :

- Se coucher à des heures régulières, ne pas s'allonger trop longtemps avant de dormir.
- Se lever à des heures régulières (+/- 1heure)
- Ne pas consommer d'alcool au soir : empêche de dormir d'une traite
- Ne pas boire de caféine ou de boisson énergisante dans l'après midi
- Exercices de relaxation
- Pas d'activité sur écran avant le coucher
- Pas de sieste prolongée, uniquement des micro siestes de moins de 15 minutes en début d'après-midi (24)

Maintenir une vie sociale est importante, les sorties ne sont donc pas interdites. Cependant il est préférable de sortir le soir la veille d'un jour de repos pour pouvoir se reposer le lendemain. De plus, il ne faut pas oublier de prendre son traitement avant de sortir. Il faut éviter la consommation d'alcool.

II) Substances déconseillées

L'excès de caféine est déconseillé. La caféine est un stimulateur du système nerveux central. Cependant la personne peut tout de même consommer 1 ou 2 cafés par jour. Il faut également se méfier du coca-cola qui contient de la caféine.

Certaines plantes ont également des interactions avec les antiépileptiques ou des effets pro convulsivants. De plus en plus de patients ont recours à l'automédication et se tournent vers la phytothérapie. Seulement un tiers de ces patients avertissent le neurologue du traitement. L'utilisation de certaines plantes a été reconnue comme facteur déclenchant de crises chez de nombreux patients.

En effet, de nombreuses herbes contiennent des substances neurotoxiques. Parmi ces plantes on retrouve :

- Huile d'Onagre : l'acide γ -linoléique réduit le seuil épileptogène
- Ginkgo Biloba
- Anis étoilé : il contient de l'anisatine qui est neurotoxique
- Badiane de Chine : elle contient des véanisatines A, B et C qui sont neurotoxiques et peut être contaminée par de l'anisatine
- Absinthe

D'autres plantes modifient le métabolisme de certains antiépileptiques et modifient leur action :

- Ginkgo Biloba : inducteur du CYP2C19, il réduit les taux sériques de phénytoïne et de valproate de sodium
- Millepertuis : inhibiteur des enzymes CYP, il peut augmenter la concentration sérique de certains médicaments. Cette interaction peut provoquer une toxicité.
- Pamplemousse : inhibiteur du CYP3A4, il augmente la biodisponibilité de certains antiépileptiques dont la carbamazépine et le diazépam.

De plus, les compléments alimentaires sont moins contrôlés que les médicaments. Ils peuvent être contaminés par des métaux lourds tels que le plomb, l'arsenic, le zinc ou encore le mercure.

Ainsi, le pharmacien doit être vigilant à l'utilisation de ces plantes chez les patients épileptiques. Il faut rappeler au patient d'éviter la consommation de jus de pamplemousse et éviter de délivrer les plantes susceptibles d'induire des crises.(60)

Il faut également se méfier des huiles essentielles. Certaines huiles essentielles auraient une activité anticonvulsivante alors que d'autres seraient proconvulsivantes.

Les huiles essentielles anticonvulsivantes sont surtout composées de monoterpènes et monoterpénoïdes. Parmi les huiles on retrouve :

- Bigaradier : augmente la latence des crises

- Angélique officinale : diminue la durée des crises toniques et diminue le temps de récupération
- Aneth : augmente la latence des crises
- Carvi : augmente la latence des crises
- Girofle : bloqueur des canaux sodiques
- Laurier noble : bloqueur des canaux sodiques
- Lavande : diminue le nombre de crises
- Menthe poivrée

Les huiles essentielles proconvulsivantes ne doivent pas être délivrées aux patients épileptiques. Ces huiles sont :

- Sauge : son ingestion a provoqué des crises tonico-cloniques en particulier chez les enfants
- Camphre, romarin, eucalyptus : les effets peuvent être observés par ingestion mais également par application topique.
- Menthe pouliot
- Fenouil

Il est difficile de différencier les effets de toutes les huiles essentielles. En général, les huiles essentielles sont déconseillées pour ne pas confondre et donner des huiles essentielles proconvulsivantes.(61)

III) Activités physiques et professionnelles

Certaines activités sportives sont déconseillées chez les patients épileptiques. Cependant, le sport reste conseillé comme pour toutes les personnes. Il faut privilégier les sports les moins à risque et accompagnés. L'activité physique ne risque pas de déclencher une crise. Les activités proscrites sont : la plongée sous-marine, l'escalade, le saut en parachute ou encore le tir sportif. Certaines activités ne sont autorisées que si la personne est accompagnée : natation, équitation...

Concernant l'activité professionnelle, certains métiers sont interdits même en cas de maladie contrôlée. Il s'agit des métiers avec port d'arme (militaire, gardien de prison...), chauffeur professionnel (conducteur de poids lourd, de bus ou d'ambulance), surveillant de baignade, profession du bâtiment (charpentier...). Certains métiers sont à évaluer au cas par cas comme les professions de santé, de la petite enfance ou avec manipulation de substances dangereuses. (59) (62)

III. Cas de comptoir

Durant la rédaction de cette thèse, lors de la délivrance des traitements antiépileptiques un échange avec les patients se faisait. Plusieurs patients ont été étonnés devant le savoir sur cette maladie contrairement à d'autres soignants. Cela prouve que le pharmacien d'officine pourrait encore s'améliorer pour permettre de mieux échanger avec le patient. Deux patientes ont accepté d'avoir un entretien pour expliquer leur situation et leur ressenti face à cette maladie.

A. Cas n°1

Il s'agit de Mme H. âgée de 40 ans. La patiente est épileptique depuis son enfance. Durant son enfance, elle présentait des absences caractérisées par des yeux fixes, une perte de conscience, une perte d'urine et des vomissements. Depuis qu'elle est adulte, elle présente des crises tonico-cloniques. Elle est en couple avec un homme épileptique également. Concernant son mari, l'épilepsie a commencé à 15 ans. Une de ses crises à entrainer une chute qui lui a cassé le nez et a entrainé une perte de goût et d'odorat. Ils travaillent tous les deux en cuisine dans un restaurant. Les facteurs déclenchants pour Mme H sont la lumière clignotante et la télévision. Pour son mari il s'agit notamment du stress et de la fatigue. Seule la femme est venue en entretien donc la situation du mari n'a pas été développée.

Lorsque la patiente parle de son enfance, elle retient beaucoup de protection de la part de sa mère mais également des restrictions qu'elle a subies. En effet les médecins avaient interdit à sa mère de lui apprendre le vélo ou encore d'aller à la piscine. Elle a également présenté des convulsions à l'école, les autres enfants se sont écartés d'elle, elle a été exclue de son groupe d'amis. Il en est de même actuellement. La patiente a perdu quelques amis en leur confiant sa situation. Ses collègues ne sont pas au courant, ni son employeur pour éviter les jugements.

Depuis son enfance, la patiente était traitée par valproate de sodium. Cependant, lorsqu'elle a été en âge de procréer, elle n'a jamais été au courant du risque tératogène de celui-ci. Elle ne voyait pas son neurologue tous les ans comme prévu et ne disposait ni de l'accord de soin ni de la carte. La patiente n'avait pas de contraception alors que celle-ci est obligatoire. Ainsi, la patiente est tombée enceinte en 2020. Lors de l'annonce de sa grossesse, elle s'est rapprochée de son neurologue qui lui a modifié son traitement. Le valproate a été remplacé par du Keppra® et du Lamictal® non substituable. Cependant, son épilepsie n'a pas été contrôlée. La patiente présentait des crises d'épilepsie tous les 15 jours environ. Elle a dû interrompre son travail tout au long de sa grossesse. Les crises sont survenues dans des endroits pouvant être dangereux avec une crise au bord de la route par exemple. Ainsi, la patiente est restée allongée tout le reste de sa grossesse. La grossesse était très surveillée notamment au niveau cardiaque avec un ECG tous les mois. L'accouchement par voie basse lui a été proposé mais elle a préféré avoir une césarienne. Après l'accouchement, son traitement a été modifié à nouveau et le valproate a été réintroduit. Actuellement, la patiente a un stérilet. Elle garde un mauvais souvenir de sa grossesse et n'envisage pas d'avoir un autre enfant.

Sa principale peur actuellement est l'avenir de sa fille avec la peur que celle-ci souffre également d'épilepsie comme ses deux parents.

B. Cas n°2

Il s'agit d'une patiente, Mme S, âgée de 30 ans, elle est atteinte d'épilepsie depuis ses 10 ans. A la suite de cette découverte, elle a été traitée par Micropakine®. Il s'agissait sûrement d'une épilepsie partielle avec des absences. Cinq ans après cette découverte, l'arrêt du traitement a été essayé en raison d'une prise pondérale importante et d'une irrégularité des menstruations. L'arrêt avait été progressif. Cependant deux mois après cet arrêt, la patiente a de nouveau présenté des crises convulsives de type tonico-cloniques. Mme S était alors une adolescente, ainsi la Micropakine n'a pas été réintroduite, le médecin a préféré commencer un traitement par Lamictal®. Celui-ci n'était pas totalement efficace, le médecin a donc ajouté le Keppra®. Actuellement le traitement n'a pas changé. Elle voit annuellement son neurologue et se sent très bien suivie dans sa maladie.

Durant son enfance, elle n'a pas ressenti de différence avec ses frères et sœurs. Sa mère était très attentive et suivait de près la maladie. Elle a cependant été gênée par une somnolence diurne lors de l'instauration de la Micropakine® perturbant ses activités scolaires. Lors de son adolescence, il lui arrivait d'oublier son traitement, c'est souvent sa mère qui lui rappelait.

Actuellement, elle est stabilisée mais présente parfois encore quelques absences en cas de fatigue. Elle a besoin d'un sommeil régulier. Ses proches sont au courant de sa maladie et savent comment réagir en cas de besoin. Cependant, ses amis et ses collègues ne sont pas au courant par peur de jugement.

Cette patiente essaie d'avoir une vie normale mais respecte certaines limites. Elle sait qu'il ne faut pas faire d'escalade ou de plongée. Elle ne boit pas du tout et ne fume pas. En cas de fatigue, elle évite les écrans.

Sa principale préoccupation et crainte pour l'avenir est celle d'une grossesse. Elle se pose beaucoup de questions à ce sujet et redoute ce moment. Cependant, elle sait qu'elle pourra compter sur le soutien de son médecin mais également de sa famille.

Conclusion

L'épilepsie est une maladie dont les connaissances ne font qu'évoluer. Actuellement, il y a encore beaucoup de recherches sur cette maladie que ce soit pour élucider la physio-pathologie ou encore pour développer d'autres traitements.

Les traitements actuels sont nombreux et permettent de stabiliser de nombreuses épilepsies. Les patients sont bien suivis par les spécialistes mais les professionnels de ville sont un peu plus à l'écart. Il s'agit d'une maladie difficile à appréhender et à comprendre. L'impact psychologie de cette pathologie peut être plus importante que ce que pensent la population. Les patients se sentent souvent incompris.

Ainsi, plusieurs pistes pourraient être envisagées pour mieux accompagner les patients.

Les pharmaciens d'officine pourraient prendre part à la prise en charge des patients en se formant davantage. C'est assez surprenant que des patients soient étonnés des conversations ayant eu lieu au comptoir, cela montre le manque de partage sur cette pathologie. Le pharmacien est un des interlocuteurs principaux de ses patients, il est souvent le seul à le voir tous les mois.

La mise en place d'entretiens pharmaceutiques, comme ceux réalisés actuellement pour les patients asthmatiques ou encore diabétiques, pourrait être intéressante. Il est important de garder un contact étroit avec ces patients pour détecter d'éventuels problèmes que ce soit pharmaceutiques ou psychologiques. Le réseau hôpital-ville pourrait se développer et permettre une meilleure prise en charge des patients souffrant d'épilepsie.

Bibliographie :

1. Comment évolue l'épilepsie ? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html>
2. Épilepsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
3. Thijs R, Surges R, and all. Epilepsy in adults Published online January 24, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
4. Yuen A, Keezer M, Sander J. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. Elsevier; 2018
5. S.L.U 2020 Viguera Editores. Desafíos diagnósticos en epilepsia : Neurología.com [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.neurologia.com/articulo/2018242>
6. Troubles convulsifs - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-convulsifs/troubles-convulsifs>
7. Feyissa AM, Tatum WO. Adult EEG. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 19 déc 2020]. p. 103-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640321000072>
8. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>
9. Guignard B. Antiépileptiques : modalités pratique autour de cas cliniques. Hôpitaux universitaires Genève. 26 juin 2018
10. 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.
11. Sémiologie des crises épileptiques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myogène-myopathique-16>
12. Bouilleret V, Maurey H. L'épilepsie-absences de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. févr 2017;30(1):8-16.
13. Auvin S. Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. déc 2007;3(6):729-34.
14. Nabbout R, Andrade DM, Bahi-Buisson N, Cross H, Desquerre I, Dulac O, et al. Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues. *Epilepsy Behav*. 1 avr 2017;69:161-9.
15. Mytinger JR. Definitions and Diagnostic Criteria for Infantile Spasms and West Syndrome – Historical Perspectives and Practical Considerations. *Semin Pediatr Neurol*. 1 juill 2021;38:100893.
16. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3547-62.
17. Genton, Pierre Gélisse and all. Topics in epilepsy - Le syndrome de Lennox Gastaut. 2010. 186 p.
18. Crépin S, Godet B, Chassain B, Preux PM, Desport JC. Malnutrition et épilepsie : des liens complexes. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 juin 2008;22(2):88-95.

19. Service de pathologies du sommeil, hôpital pitié-Salpêtrière. Mise au point, sommeil et épilepsie. In: Médecine Sommeil. 2020.
20. Rakers F, Walther M, Schiffner R, Rupprecht S, Rasche M, Kockler M, et al. Weather as a risk factor for epileptic seizures: A case-crossover study. *Epilepsia*. juill 2017;58(7):1287-95.
21. Verrotti A, Tocco A.M, Salladini C and all. Human photosensitivity : from pathophysiology to treatment. *European Journal of neurology* 2005.
22. Van campen, Jansen F and all. Early life stress in epilepsy : A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. 2014.
23. Hamerle M, Ghaeni L, Kowski A, Weissinger F, Holtkamp M. Alcohol Use and Alcohol-Related Seizures in Patients With Epilepsy. *Front Neurol*. 5 juin 2018;9:401.
24. Epilepsieliga_Flyer_Schlaf_f-final.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: https://www.epi.ch/wp-content/uploads/Epilepsieliga_Flyer_Schlaf_f-final.pdf
25. Permis de conduire - Epilepsie France [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/permis-de-conduire.html>
26. Les aspects psychologiques de l'épilepsie [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/aspects-psychologiques.html>
27. Kerr C, Nixon A, Angalakuditi M. The impact of epilepsy on children and adult patients' lives: Development of a conceptual model from qualitative literature. *Seizure*. déc 2011;20(10):764-74.
28. Yroni A, McGonigal A, Micoulaud-Franchi JA. Épilepsie : pour une sémiologie neuropsychiatrique de la dépression. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. oct 2015;173(8):738-42.
29. Garg D, Tripathi M. Borderlands of Migraine and Epilepsy. *Neurol India*. 2021;69(7):91.
30. Zaccara G, Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment. *Epilepsy Behav*. août 2019;97:304-12.
31. Que faire en cas de crise ? - Epilepsie France [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/que-faire-en-cas-de-crise.html>
32. Bordet R. Pharmacologie des antiépileptiques : d une génération à l autre. *P HARMACOLOGIE*. 2002;16:7.
33. Bergeron Sandrine. Epilepsie pharmacorésistante: VERS UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISEE ET MULTIDISCIPLINAIRE. Lille 2; 2015.
34. e Vidal.
35. Cossecq M. L'épilepsie et son traitement par les benzodiazépines: exemple d'une étude de cohorte comparant l'utilisation de Clobazam et Clonazepam dans cette indication. :122.
36. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. 2007;9(4):60.
37. Recommandations Épilepsie de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-adulte-1679.html>
38. L'épilepsie chez la femme en âge de procréer [Internet]. VIDAL. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/grossesse.html>
39. Crat : centre de référence sur les agents tératogènes [Internet]. Disponible sur: lecrat.fr
40. Andrade C. Safety of Pregabalin in Pregnancy. *J Clin Psychiatry*. 2 oct 2018;79(5):18817.

41. Verret L, Vahjah L and all. L'épilepsie à travers les âges. Juillet 2013
42. FFRE | La chirurgie contre l'épilepsie [Internet]. FFRE. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/traitements/chirurgie/>
43. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. Pract Neurol. 16 août 2019;practneurol-2019-002192.
44. CHU Sainte Justine, Montréal. Jean I. Le stimulateur du nerf vague chez l'enfant épileptique. :12. 2012.
45. Audrey B. cétoène dans les épilepsies pharmaco résistantes : étude de faisabilité en HAD. :69.
46. Misiewicz Runyon A, So TY. The Use of Ketogenic Diet in Pediatric Patients with Epilepsy. ISRN Pediatr. 28 août 2012;2012:1-10.
47. Expérimentation sur la délivrance de cannabis médical [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/artois/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/experimentation-sur-la-delivrance-de-cannabis-medical>
48. Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis - Légifrance [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFARTI000042410295/#JORFARTI000042410295>
49. Médicaments à marge thérapeutique étroite : conditions d'exclusion de la substitution par le pharmacien - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Medicaments-a-marge-therapeutique-etroite-conditions-d-exclusion-de-la-substitution-par-le-pharmacien>
50. Règles de prescription [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-generiques/regle-prescription-medicaments-generiques>
51. Meddispar - 3400931723806 - URBANYL [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/URBANYL-5-B-30/\(type\)/name/\(value\)/urbanyl/\(cip\)/3400931723806#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/URBANYL-5-B-30/(type)/name/(value)/urbanyl/(cip)/3400931723806#nav-buttons)
52. Meddispar - 3400931112433 - VALIUM ROCHE [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/VALIUM-ROCHE-10-B-6/\(type\)/name/\(value\)/valium/\(cip\)/3400931112433#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/VALIUM-ROCHE-10-B-6/(type)/name/(value)/valium/(cip)/3400931112433#nav-buttons)
53. Meddispar - 3400933780418 - SABRIL [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SABRIL-500-B-60/\(type\)/name/\(value\)/sabil/\(cip\)/3400933780418#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SABRIL-500-B-60/(type)/name/(value)/sabil/(cip)/3400933780418#nav-buttons)
54. Dispensation des médicaments stupéfiants et assimilés – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/dispensation-des-medicaments-stupefiants-et-assimiles/>
55. Meddispar - 3400922108421 - BUCCOLAM [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/BUCCOLAM-2.5-B-4/\(type\)/name/\(value\)/buccolam/\(cip\)/3400922108421#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/BUCCOLAM-2.5-B-4/(type)/name/(value)/buccolam/(cip)/3400922108421#nav-buttons)
56. Veret L, Vahjah L and all. L'épilepsie à travers les âges. Le médecin du Québec, volume 48-juillet 2013
57. Laville F, Montana M, Roux N, Rathelot P, Giorgi R, Vanelle P. Factors limiting adherence to antiepileptic treatment: A French online patient survey. J Clin Pharm Ther. févr 2018;43(1):73-9.

58. Desnous B, Bourel-Ponchel E, Raffo E, Milh M, Auvin S. Évaluation des besoins en éducation thérapeutique auprès des parents d'enfants et d'adolescents ayant une épilepsie. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2013;169(1):67-75.
59. gsk_brochure_epilepsie_v10-der.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/gsk_brochure_epilepsie_v10-der.pdf
60. Samuels N, Finkelstein Y, Singer SR, Oberbaum M. Herbal medicine and epilepsy: Proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2008;49(3):373-80.
61. Bahr TA, Rodriguez D, Beaumont C, Allred K. The Effects of Various Essential Oils on Epilepsy and Acute Seizure: A Systematic Review. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 22 mai 2019;2019:6216745.
62. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>
63. questionnaire_visite_medicale. [https://www.somme.gouv.fr/content/download/27176/173856/file/questionnaire%20m%C3%A9dical%20\(2\).pdf](https://www.somme.gouv.fr/content/download/27176/173856/file/questionnaire%20m%C3%A9dical%20(2).pdf)

Annexe 1 : questionnaire à remplir pour permis de conduire (63)



**Questionnaire à remplir par l'utilisateur avant le contrôle médical
destiné exclusivement au médecin agréé ou à la commission médicale**

A, le

1. Mon état civil	
Nom :	Commune de naissance ¹ :
Prénom :	Profession :
Date de naissance : / /	
2. Mon permis de conduire	
Date de délivrance : / /	
Catégorie(s) demandée(s) : AM ☐ A1 ☐ A2 ☐ A ☐ B ☐ B1 ☐ BE ☐ C1 ☐ C1E ☐ C ☐ CE ☐ D1 ☐ D1E ☐ D ☐ DE ☐	
Restrictions d'usage ou aménagements :	
3. Motif de ma visite	
Renouvellement périodique ☐	
Visite de contrôle ☐	
Demande de permis de conduire après invalidation ou annulation ☐	
Levée de suspension à la suite d'une infraction au code de la route ☐	
Cette infraction s'est-elle accompagnée de la consommation	
❖ d'alcool ? ☐	
❖ de substances ou de plantes classées comme stupéfiants ? ☐	
Mon permis a-t-il déjà été :	❖ suspendu ? Oui ☐ Non ☐ ❖ invalidé (solde de points nul) ? Oui ☐ Non ☐ ❖ annulé (par le juge) ? Oui ☐ Non ☐
Date de ma précédente visite médicale : / /	

4. Mon état de santé

4.1. Suivi

Suis-je titulaire d'une pension d'invalidité ou travailleur handicapé ? Oui ☐ Non ☐

Ai-je été en arrêt de travail de plus d'un mois consécutif au cours des cinq dernières années ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, pour quel motif ?

Ai-je consulté mon médecin plus de trois fois au cours des douze derniers mois ? Oui ☐ Non ☐

Ai-je consulté un spécialiste au moins une fois au cours des douze derniers mois ? Oui ☐ Non ☐

Ai-je déjà été hospitalisé ou opéré au cours des cinq dernières années ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, pour quel motif ?

Dois-je prendre des médicaments chaque jour ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, lesquels ?

4.2. Consommation d'alcool ou de drogues

A quelle fréquence m'arrive-t-il de consommer des boissons qui contiennent de l'alcool (vin ou bière ou cidre ou apéritif ou liqueur) ? / verres

Combien de verres « standard » (dose débit de boisson) m'arrive-t-il de boire au cours d'une journée ordinaire où je consomme de l'alcool ? / verres

Combien de fois dans l'année m'arrive-t-il de consommer plus de 5 doses standard en une seule occasion ? / an

Est-ce que je consomme, même occasionnellement des substances telles que le cannabis, la cocaïne, l'ecstasy, l'héroïne ou autres... ? Oui ☐ Non ☐

Ai-je déjà été suivi pour des problèmes de consommation d'alcool ou de drogues ? Oui ☐ Non ☐

4.3. Mon État général

Est-ce que je rencontre des difficultés particulières en conduisant (accrochage ou accident au cours des cinq dernières années, problème pour lire les panneaux, difficulté pour apprécier les vitesses ou les distances, je me trompe souvent de route, exécution de certaines manœuvres difficiles...) ? Oui ☐ Non ☐

4.3. Mon État général (suite)	
Est-ce que je porte des lunettes ou des lentilles de contact ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je des problèmes de vue suivis de manière régulière (glaucome, cataracte, DMLA, autres) ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je déjà eu des problèmes cardiaques, artériel, ou de tension ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je un pacemaker, un défibrillateur implanté, des stents ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je parfois des vertiges ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je des trous de mémoires, des difficultés à me concentrer ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je des difficultés de sommeil (problèmes d'endormissement, réveils fréquents, sommeil agité, ronflements) ?	Oui ☐ Non ☐
M'est-il déjà arrivé de m'endormir (même très peu de temps) à table, au cours d'une réunion, au cinéma ou au volant, ou dans d'autres circonstances non appropriées ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je déjà eu des appareillages respiratoires (oxygène, masque pour la nuit, autres) ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je déjà eu des pertes de connaissances, syncope ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je déjà été victime d'un accident vasculaire cérébral ?	Oui ☐ Non ☐
Si oui, y a-t-il des conséquences aujourd'hui (maux de têtes, vertiges, paralysies, troubles de mémoire ou autres) ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je déjà été victime d'un traumatisme crânien ?	Oui ☐ Non ☐
Si oui, y a-t-il des conséquences aujourd'hui (maux de têtes, vertiges, paralysie, troubles de la mémoire ou autres) ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je déjà pris des traitements pour le moral, des angoisses, une dépression, les nerfs ou le sommeil ?	Oui ☐ Non ☐
Ai-je déjà fait une crise d'épilepsie ?	Oui ☐ Non ☐
Si oui, date de la dernière crise :	
Est-ce que je suis soigné pour du diabète ?	Oui ☐ Non ☐
Est-ce que j'ai déjà fait des malaises par manque de sucre (hypoglycémies) ?	Oui ☐ Non ☐

4.3. Mon État général (suite et fin)	
Autres problèmes médicaux ?	Oui ☐ Non ☐
Si oui, merci de préciser :	

J'ai rempli sincèrement ce questionnaire et certifie sur l'honneur que les renseignements donnés sont exacts.

Fait à, le / /

Signature

Annexe 2 : formulaire d'accord de soins

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES EPILEPTIQUES PAR LES SPECIALITES DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPARKINE ET GENERIQUES A BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Version 2 – juillet 2017

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou qui vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie) et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal* : _____

A

CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique. ☐

Tout spécialiste :

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage. ☐
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace. ☐
- La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer). ☐
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse. ☐
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement. ☐
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal*. ☐

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRESENTANT LEGAL :

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique. ☐
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 %). ☐
- Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace. ☐
- Que je n'envisage pas de grossesse. ☐
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le médecin spécialiste. ☐
- Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse. ☐
- Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter en urgence mon médecin. ☐
- Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé ☐
- Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin ☐
- Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente. ☐

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : Bocage

Prénom : Clémence

Titre de la thèse : Epilepsie : prise en charge thérapeutique et rôle du pharmacien d'officine

Mots-clés : Epilepsie, antiépileptiques, enfant, femme enceinte, personne âgée, régime cétogène, cannabis, réglementation, observance, rôle du pharmacien

Résumé :

L'épilepsie est une maladie neurologique fréquente. C'est une pathologie complexe difficile à élucider, classer mais également à traiter. Les traitements sont multiples pour pouvoir s'adapter à la forme d'épilepsie mais également à la classe de population (enfant, adulte, personne âgée). Toutefois certains patients restent résistants aux traitements et doivent recourir à d'autres alternatives thérapeutiques. Le pharmacien a un rôle important dans la prise en charge du patient, il est le principal professionnel de santé que le patient voit. Il peut donc détecter une mauvaise observance ou encore la survenue d'effets indésirables. Ce rôle pourrait à l'avenir devenir encore plus important.

Membres du jury :

Président : Mr Gressier Bernard, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mr Dine Thierry, professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr Latron-Fremeau Pierre Manuel, Docteur en Pharmacie, titulaire d'une officine à Auchy-les-mines