

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

**Soutenue publiquement le 18 décembre 2025
Par Mme PREZ Louise**

**Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des
facteurs déclenchant une crise d'épilepsie**

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur DINE Thierry**, Professeur des Universités – Pharmacien
Praticien Hospitalier ; *Faculté de Pharmacie de Lille – Service Pharmacologie,
Pharmacocinétique et Pharmacie clinique ; Groupe Hospitalier de LOOS Haubourdin.*

Directeur, conseiller de thèse : **Madame le Docteur MOREAU Fanny**, Pharmacien -
Praticien hospitalier , CHU de Lille.

Assesseur : **Monsieur le Docteur CHOCHOI Maxime**, Médecin - Praticien hospitalier,
service de neurophysiologie, CHU de Lille.

Membre extérieur : **Madame le Docteur LEBRUN Marie**, Pharmacien - Officine du Square,
Tourcoing.

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 1/96

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT

Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement
et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY

Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 2/96

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 3/96

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 4/96

Mme	MUHR-TAILLE UX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie 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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 5/96

Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 6/96

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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 Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 7/96

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie 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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 8/96

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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

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

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 9/96

Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 10/96

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

 	LISTE GÉRÉE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal	2024-2025	Page 11/96

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEA U	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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



REMERCIEMENTS

Au docteur Moreau,

Pour votre accompagnement dans la rédaction et la présentation de cette thèse.
Vous m'avez beaucoup appris sur les sujets abordés dans cet écrit.
Je vous remercie pour votre temps, votre implication et vos conseils.

Au professeur Dine,

De me faire l'honneur de présider ce jury et pour vos enseignements, qui m'ont inspirée le sujet de cette thèse

Au docteur Chochoi,

D'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que pour l'attention et l'implication que vous avez portées à ce travail.

A Marie,

De m'avoir accompagnée durant le stage de 6ème année et d'en avoir fait un environnement sain et bienveillant. Merci pour ta gentillesse, tes conseils et ton écoute.

A maman,

Les mots ne seront jamais à la hauteur de la reconnaissance que j'ai pour toi.
Merci pour ton amour, ton honnêteté légendaire et ta patience, surtout durant la PACES.
Cette thèse marque la fin d'un long périple et je suis plus que ravie de l'avoir passé à tes côtés ainsi que tous les autres j'espère.

A papa,

Je te remercie infiniment pour tout le courage dont tu fais preuve et d'avoir donné autant d'énergie et de volonté pour être présent aujourd'hui. Merci d'en avoir fait des valeurs centrales qui me suivront tout au long de ma vie.

A mamie,

Merci pour les rires, les séances d'esthétiques et d'avoir cru en moi même quand tu n'y croyais pas. Tu ne seras pas présente physiquement à cette thèse mais j'aime à croire qu'on pourra t'entendre parler au fond de la salle.

A Céline,

Un petit paragraphe ne sera jamais assez long pour exprimer toute la gratitude que j'ai à ton égard. Merci de me faire rire, de me gronder quand il le faut et de faire de chaque défaite un nouveau défi. Merci au jeudi 2 septembre 2010 de m'avoir donné une sœur.

A Baptiste,

Je voudrais te remercier pour toute la patience dont tu fais preuve au quotidien, pour ton amour et pour les voyages en 205 que nous avons faits et que nous ferons. Merci de toujours croire en moi et d’être “mon partenaire d'expérience de vie”, dans les bonnes comme les plus difficiles.

A mes frères,**Edouard,**

Mon petit frère, merci d’être la star de cette thèse et d’être toi, dans tes qualités comme tes défauts. Tu m’as suivie pendant toutes mes études, je te remercie pour ton soutien et d’avoir mis la télé moins fort pendant mes énièmes révisions.

Rémi,

Mon grand frère, merci d’être un exemple d’ouverture d’esprit et de liberté depuis que je suis petite. Ton soutien et tes conseils m’apportent beaucoup.

Mes tantes,

D’être mes secondes mamans quand je fatigue trop la première, merci pour votre tendresse et de toujours être présentes quand il le faut.

A Astrid, Émilie, Joseph et Noé,

Les copains, je vous remercie d’avoir fait de nos études un lieu de fous rires, de voyages étranges et de soirées inoubliables. Je suis très reconnaissante de pouvoir évoluer aux côtés de personnes comme vous et je suis certaine que la fac n’était que la première étape.

A Clara,

L’ancienneté ne fait pas la qualité. Nous nous sommes rencontrées en fin d’étude mais je suis très reconnaissante de pouvoir t’appeler mon amie. Merci d’être une épaule solide, une oreille attentive et le regard plein d’empathie que je croise en pleine souffrance au sport.

A Alexis,

D’être l’ami sincère et attentionné que tu es et d’avoir marqué nos aventures guadeloupéennes de toutes les façons possibles. J’espère en vivre beaucoup d’autres à tes côtés.

A Camille,

Je te remercie, pour les soirées pyjamas chaotiques, pour les graines de tournesols et pour tout l’amour que tu nous as donné pendant toutes ces années. Merci d’être l’une de mes plus vieilles amies.

Aux pharmaciens qui ont répondu au questionnaire,

Merci d’avoir pris le temps que vous y avez accordé.

PLAN

LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE TABLEAUX.....	19
LISTE DES ANNEXES.....	19
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	19
I. INTRODUCTION.....	20
II. DÉFINITION.....	22
1. Généralités.....	22
2. Classification.....	22
a. Méthode utilisée.....	22
b. Type de crise.....	23
c. Type d'épilepsie.....	24
1. Épilepsie généralisée.....	24
2. Épilepsie focale.....	25
3. Épilepsie généralisée et focale combinée.....	26
d. Syndromes épileptiques.....	27
1. Épilepsies généralisées idiopathiques.....	27
2. Épilepsies focales auto-limitées.....	27
e. Etiologies.....	28
1. Étiologie structurelle.....	28
2. Étiologie génétique.....	28
3. Étiologie infectieuse.....	29
4. Étiologie métabolique.....	29
5. Étiologie immune.....	30
3. Comorbidités.....	30
4. Pronostic.....	31
5. Abaissement du seuil épileptogène.....	31
III. FACTEURS IATROGÈNES.....	33
1. Traitements anti-infectieux.....	33
a. Antibiotiques.....	33
1. Les fluoroquinolones.....	34
2. Les pénicillines et céphalosporines.....	34
3. Les carbapénèmes.....	35
4. L'isoniazide.....	35
5. Adaptation de la dispensation des antibiotiques chez le patient épileptique.....	36
b. Antiviraux.....	36
1. Les antiviraux d'action directe.....	36
2. L'éfavirenz.....	37
3. Adaptation de la dispensation d'antiviraux chez le patient épileptique.....	37
c. Sels de bismuth.....	37

d. Antiparasitaires.....	38
1. La méfloquine.....	38
2. Le métronidazole.....	38
3. L'ivermectine.....	39
4. Adaptation de la dispensation d'antiparasitaires chez le patient épileptique.....	39
e. Antifongiques.....	39
2. Traitements antidépresseurs.....	40
a. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.....	40
1. La paroxétine.....	41
2. La fluoxétine et la fluvoxamine.....	41
3. Le citalopram.....	41
4. La sertraline.....	42
b. Tricycliques.....	42
1. La clomipramine.....	42
2. L'amitriptyline.....	43
c. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....	43
d. Autres antidépresseurs.....	43
1. La miansérine et la mirtazapine.....	43
2. Le bupropion.....	44
e. Adaptation de la dispensation des antidépresseurs chez le patient épileptique.....	44
3. Traitements anxiolytiques.....	45
a. La buspirone.....	45
b. L'hydroxyzine.....	45
c. Adaptation de la dispensation des anxiolytiques chez le patient épileptique.....	45
4. Traitements antipsychotiques.....	46
a. Les antipsychotiques de première génération.....	46
1. Les phénothiazines.....	46
2. Autres antipsychotiques.....	47
b. Les antipsychotiques atypiques.....	48
1. Clozapine et olanzapine.....	48
2. Quétiapine.....	49
3. Risperidone et aripiprazole.....	49
c. Lithium.....	50
d. Adaptation de la dispensation d'antipsychotiques chez le patient épileptique.....	50
5. Traitements de la maladie d'Alzheimer.....	51
6. Traitements antalgiques.....	51
a. Agonistes entiers.....	51
b. Tramadol.....	52
c. Autres analgésiques.....	52
d. Antagonistes partiels.....	53
7. Traitements anti-migraineux.....	53

8. Traitements pulmonaires.....	54
a. Théophylline.....	54
b. Terbutaline.....	54
c. Adaptation de la dispensation des bronchodilatateurs chez le patient épileptique...	54
d. Inhibiteur des phosphodiesterases-5.....	55
9. Traitements antiémétiques.....	56
a. Les sétrons.....	56
b. Le dompéridone.....	56
c. Adaptation de la dispensation des antiémétiques chez le patient épileptique.....	56
10. Traitements cardiologiques.....	57
a. Antiarythmiques.....	57
d. Adaptation de la dispensation des antiarythmiques chez le patient épileptique.....	57
e. Anti-hypertenseurs.....	58
11. Traitements hormonaux.....	58
12. Traitements anti-cancéreux.....	59
a. Les agents alkylants et apparentés.....	59
b. Méthotrexate.....	59
c. Adaptation de la dispensation des anticancéreux chez le patient épileptique.....	60
13. Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs.....	60
a. Immunothérapie.....	60
b. Corticothérapie.....	60
IV. AROMATHÉRAPIE.....	61
1. Eucalyptus et camphre.....	61
2. Romarin.....	62
3. Pin.....	62
4. Fenouil.....	62
5. Hysope.....	63
6. Menthe pouliot.....	63
7. Sauge.....	63
8. Cèdre.....	63
9. Thuya.....	64
10. Camomille bleue et genévrier sabine.....	64
11. Armoise.....	64
12. Conclusion.....	64
V. PHYTOTHÉRAPIE.....	65
1. Bourrache.....	65
2. Onagre.....	65
3. Plantes améliorant les fonctions cognitives.....	66
a. Ginkgo.....	66
b. Ginseng.....	66

4. Plantes stimulantes.....	67
a. Éphédrine.....	67
b. Caféine.....	67
5. Plantes à base d'huile essentielle.....	68
a. Eucalyptus.....	68
b. Sauge.....	68
6. Anis étoilé.....	68
7. Absinthe.....	69
8. Conclusion.....	69
VI. FACTEURS NON IATROGÈNES.....	70
1. Hygiène de vie.....	70
a. Sommeil.....	70
b. Habitudes alimentaires.....	71
2. Santé mentale.....	71
3. Ecrans.....	72
a. Epilepsie photosensible.....	72
b. Conseils.....	72
4. Activité sportive.....	73
VII. ETUDE.....	74
1. Introduction.....	74
2. Résultats.....	74
a. Connaissances.....	74
b. Conseils.....	75
c. Prise en charge.....	76
3. Discussions.....	77
4. Conclusion de l'étude.....	77
VIII. CONCLUSION.....	78
ANNEXES.....	79
1. Document synthétique des médicaments à risque.....	79
2. Document synthétique des molécules à privilégier au comptoir.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma explicatif de la méthode de classification de l'ILAE.

Figure 2 : Illustration de décharges épileptiformes intercritiques généralisées à l'EEG.

Figure 3 : Définition physiopathologique des crises d'origine focale et des crises d'origine généralisée.

Figure 4 : Illustration des différents types d'activités épileptiformes à l'EEG.

Figure 5 : Schéma explicatif de l'abaissement du seuil épileptogène.

Figure 6 : Schéma explicatif de l'impact des antibiotiques sur le SNC

LISTE TABLEAUX

Tableau I : Synthèse du risque associé aux principaux anti-infectieux.

Tableau II : Synthèse du risque associé aux différents antidépresseurs.

Tableau III : Synthèse du risque associé aux différents antipsychotiques.

LISTE DES ANNEXES

Document synthétique des médicaments à risque.

Document synthétique des molécules à privilégier au comptoir.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

EEG : Électroencéphalogramme

GABA : Acide γ -aminobutyrique

ILAE : Ligue internationale de lutte contre l'épilepsie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

SLI : Stimulation lumineuse intermittente

SNC : Système nerveux central

5-HT : 5-hydroxytryptamine

I. INTRODUCTION

Le terme épilepsie est dérivé du verbe grec *epilambanein* qui signifie saisir, attaquer par surprise (1). Cette appellation est considérée comme l'origine du mot épilepsie. L'épilepsie a été décrite pour la première fois dans un texte mésopotamien en 2000 avant Jésus-Christ. Depuis, un nombre considérable d'ouvrages ont permis d'apporter un point de vue sur la cause, le traitement et la signification spirituelle de cette pathologie. Plusieurs personnalités historiques telles Jules César, Vladimir Lénine et Fiodor Dostoïevski, étaient atteintes par cette maladie. L'épilepsie a écourté la vie d'importants dirigeants politiques, a affecté la création d'icônes culturelles et, en particulier au cours du dernier demi-siècle, a influencé la compréhension collective des neurosciences et du système nerveux humain, ce qui en fait une pathologie importante dans l'histoire mondiale.

En effet, malgré un intérêt important au fil des millénaires, il a fallu attendre la moitié du 20ème siècle pour que des traitements efficaces soient découverts. En conséquence, les individus atteints d'épilepsie ont dû faire face à l'incertitude de l'apparition d'une nouvelle crise, mais également à la stigmatisation et à l'ostracisation simultanées dans la majorité des antécédents enregistrés (2).

L'épilepsie est la troisième pathologie neurologique la plus fréquente dans le monde derrière la migraine et les démences (3). En France, environ 700 000 individus sont traités pour de l'épilepsie (4), il s'agit d'une maladie fréquemment rencontrée à l'officine. Elle ne touche parfois qu'un faible nombre de patients à l'échelle d'une pharmacie, contrairement à d'autres pathologies chroniques telles que l'hypertension ou le diabète, qui touchent plusieurs millions de patients (5,6). Toutefois, les patients atteints d'épilepsie constituent une partie de la patientèle de la majorité des officines françaises.

Depuis quelques années les missions du pharmacien évoluent vers une prise en charge plus globale du patient visant en une continuité de soin en lien avec les autres professionnels de santé. Le pharmacien d'officine est actif dans les domaines de la prévention, du suivi et dans la prise en charge de certaines maladies, en plus de son rôle de conseil habituel (7).

Le pharmacien officinal a donc un rôle important dans la prise en charge du patient épileptique et dans la prévention des crises. Il consiste entre autres en l'analyse des prescriptions, la dispensation de substances adaptées au patient et la prévention de l'automédication qui pourrait être à l'origine d'un abaissement du seuil épileptogène ou d'une interaction avec le mécanisme d'action du traitement pouvant mener à des crises évitables (8).

Afin d'éviter l'administration de molécules pro-épileptogènes, il est fondamental que le pharmacien d'officine ait les connaissances ainsi que les réflexes nécessaires pour informer et alerter le patient sur la présence d'éléments pro-convulsivants dans ses traitements aigus et chroniques. La gestion de ce risque est divisée en plusieurs étapes que le pharmacien doit savoir appréhender et organiser.

Le signalement des effets indésirables fait également partie des missions du pharmacien d'officine, en l'occurrence dans les cas de convulsion. Le site de la pharmacovigilance française possède une rubrique prévue à cet effet (9).

Cette thèse a pour objectif de procéder à un état des lieux relatif aux facteurs iatrogènes déclenchant une crise d'épilepsie de manière à aider le pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient épileptique. Il s'agit d'optimiser l'analyse et la conduite à tenir face aux prescriptions et aux autres traitements administrés. A l'aide des différentes études et des cas exposés dans la littérature scientifique, nous établirons un relevé des substances responsables de crises convulsives. Dans un second temps nous aborderons les alternatives pouvant être éventuellement proposées afin de substituer le traitement.

II. DÉFINITION

1. Généralités

L'épilepsie est un trouble chronique du système nerveux central ou SNC caractérisé par la récurrence de crises non provoquées (10) qui touche environ 50 millions de personnes à travers le monde, 80% des individus touchés vivent dans des pays en développement (11). La gestion de l'épilepsie implique en général la prescription d'anti-épileptiques et pour certains patients un acte chirurgical (8).

La pathologie est définie de façon conceptuelle depuis 2005. Selon le rapport de la ligue internationale contre l'épilepsie, une crise d'épilepsie est l'occurrence transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau. L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette maladie (12).

Une définition pratique est également précisée pour être utilisée lors du diagnostic. L'épilepsie est une maladie du système nerveux central définie par l'une des conditions ci-dessous :

- Au moins deux crises non provoquées ou réflexes survenant à plus de 24 heures d'intervalle
- Une crise non provoquée ou réflexe et une probabilité d'autres crises similaires au risque général de récurrence (au moins 60%) après la survenue de deux crises spontanées au cours des 10 prochaines années
- Un diagnostic de syndrome épileptique

L'épilepsie est considérée comme résolue, chez les personnes qui souffraient d'un syndrome d'épilepsie dépendant de l'âge mais qui ont maintenant dépassé l'âge applicable ou celles qui sont restées sans convulsions au cours des 10 dernières années, sans médicaments anti-convulsivants au cours des 5 dernières années (12).

2. Classification

a. Méthode utilisée

La classification officielle actuelle des épilepsies est celle réalisée par la ligue internationale de lutte contre l'épilepsie ou ILAE. Celle-ci classifie l'épilepsie en fonction de plusieurs niveaux afin d'être pertinente dans des environnements cliniques divers. La variation de ressources à travers le monde est prise en considération, les différents niveaux de classification sont atteignables compte tenu des ressources accessibles au clinicien effectuant le diagnostic. Dans la mesure du possible, un diagnostic à trois niveaux doit être recherché ainsi que l'étiologie de l'épilepsie (13).

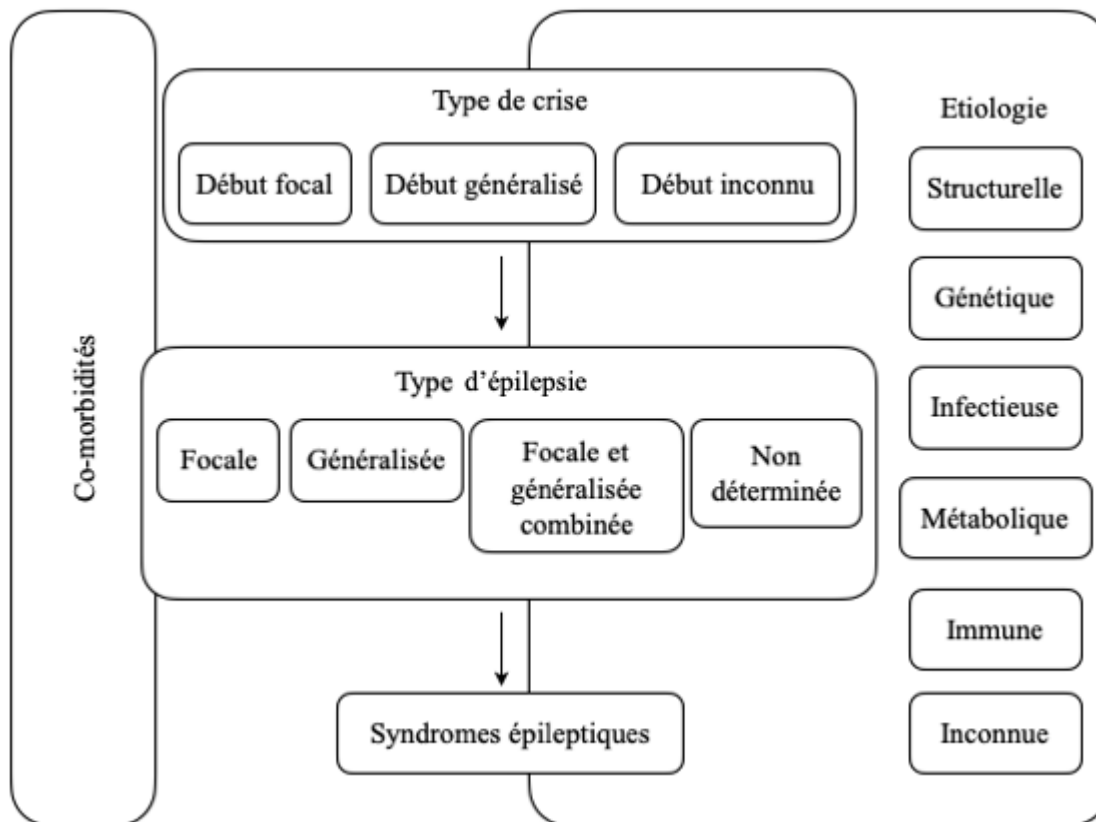


Figure 1 : Schéma explicatif de la méthode de classification de l'ILAE (13).

b. Type de crise

La première étape de la classification de l'épilepsie consiste en la détermination du type de crise. Il est admis que la crise a déjà été identifiée en tant que crise d'épilepsie, l'algorithme diagnostique n'est pas censé distinguer la crise d'épilepsie d'événement non épileptique.

La classification du type de crise est définie selon une nouvelle nomenclature. On distingue les crises focales, les crises généralisées et les crises de point de départ inconnu. En cas d'impossibilité d'accéder à certains outils diagnostics tels que l'électroencéphalogramme ou EEG, la vidéo ou l'imagerie cérébrale, la caractérisation du type de crise peut se révéler être le niveau maximal de la classification. Une quantité d'informations insuffisante, comme dans le cas d'une crise unique, peut également en faire le niveau le plus élevé (13).

c. Type d'épilepsie

Le second niveau est celui du type d'épilepsie. Il implique que le patient ait reçu un diagnostic d'épilepsie basé sur la définition de 2014, décrite précédemment (12). Le type d'épilepsie comprend une nouvelle catégorie, nommée épilepsie généralisée et focale combinée. Celle-ci est ajoutée aux types déjà établis, les épilepsies focales et généralisées. On y intègre également une catégorie non déterminée ou inconnue (13).

1. Épilepsie généralisée

L'épilepsie est distinguée en plusieurs types de crises chez les patients atteints d'épilepsie généralisée.

- L'absence, crise de durée brève caractérisée par une altération de la conscience ainsi qu'un début et une fin brutale.
- La crise myoclonique, secousses musculaires brèves bilatérales et symétriques, de topographie et d'intensité variables.
- La crise atonique, caractérisée par une diminution ou une abolition du tonus postural, allant d'un simple affaissement du corps à une résolution musculaire complète en fonction de sa durée.
- La crise tonique, crise durant quelques secondes à une minute caractérisée par une altération de la conscience, des troubles végétatifs et une contraction musculaire soutenue, non vibratoire.
- La crise tonico-clonique ou "grand mal", se déroulant en trois étapes. On distingue une phase tonique, une phase clonique et une phase post-critique associée à une hypotonie, une immobilisation, une obnubilation profonde de la conscience et un relâchement musculaire (8).

Le diagnostic d'épilepsie généralisée se base sur des critères cliniques étayés par des décharges épileptiformes intercritiques généralisées apparaissant à l'EEG.

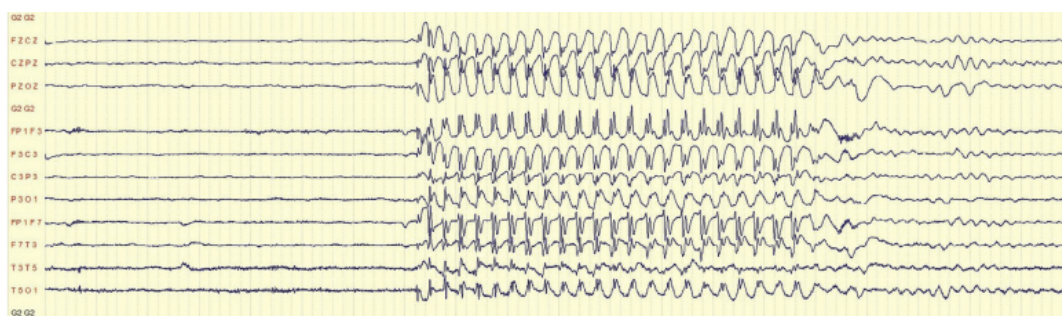


Figure 2 : Illustration de décharges épileptiformes intercritiques généralisées à l'EEG (14).

Dans l'éventualité où un patient présente des crises tonico-cloniques généralisées et un EEG normal, des éléments complémentaires tels que des secousses myocloniques ou des antécédents familiaux pertinents doivent être recherchés pour confirmer le diagnostic d'épilepsie généralisée (13).

2. Épilepsie focale

Les épilepsies focales comprennent des crises à point de départ unifocal ou multifocal ainsi que des crises impliquant un hémisphère (13).

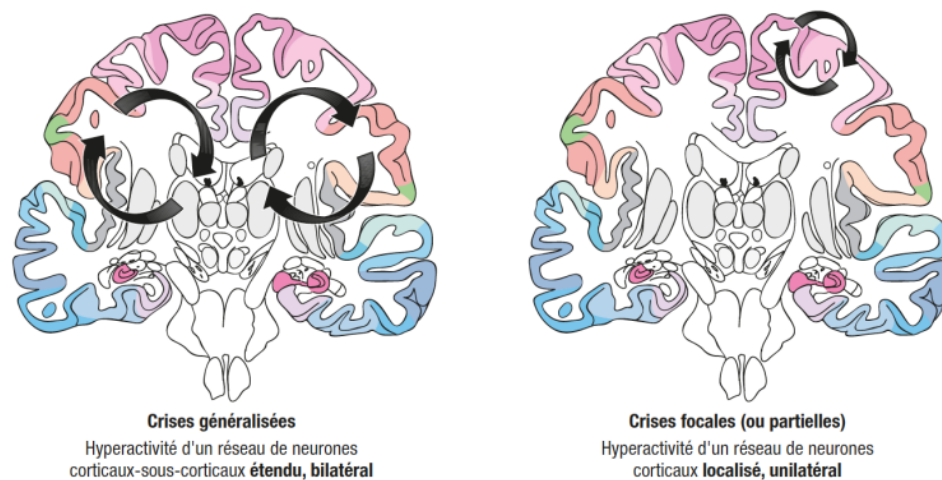


Figure 3 : Définition physiopathologique des crises d'origine focale et des crises d'origine généralisée (14).

Les crises focales sont divisées en plusieurs types, les crises focales avec conscience préservée, les crises focales avec conscience altérée, les crises focales motrices ou non motrices, et les crises focales évoluant vers des crises bilatérales tonico-cloniques.

Le diagnostic est d'abord fondé sur les éléments cliniques. Dans un second temps, l'EEG interictal montre typiquement des décharges épileptiformes focales pour soutenir les données cliniques (13).

3. Épilepsie généralisée et focale combinée

Le nouveau groupe d'épilepsie généralisée et focale combinée correspond aux patients qui font à la fois des crises généralisées et focales. Le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut sont les exemples les plus communs de ce type d'épilepsie (13).

Le syndrome de Dravet est une pathologie neurogénétique caractérisée par une épilepsie débutant avant l'âge de 15 mois, et surtout avant 1 an. Les crises sont sensibles à la fièvre, associant plusieurs types de crises dont des myoclonies, une déficience intellectuelle, une autonomie limitée et des difficultés motrices (15).

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une encéphalopathie épileptique, définie par une triade de déficience intellectuelle, de multiples types de crises résistantes aux médicaments et d'anomalies typiques de l'électroencéphalographie (16).

Le diagnostic est établi sur des bases cliniques, corroborées par les résultats de l'EEG. Des décharges épileptiformes généralisées de pointes-ondes et des décharges focales peuvent apparaître sur l'EEG mais ne sont pas obligatoires pour le diagnostic (13).

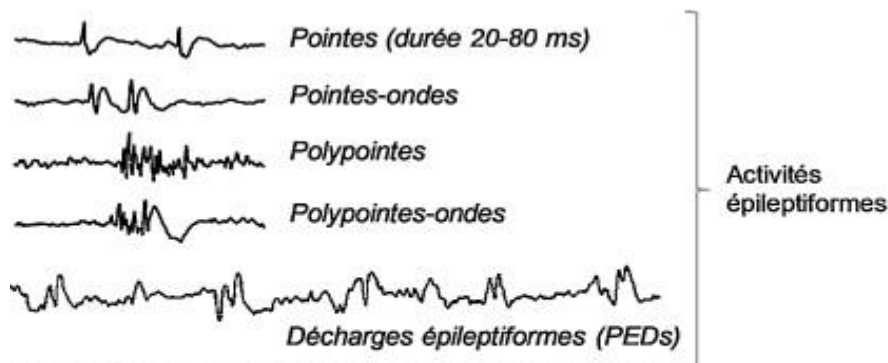


Figure 4 : Illustration des différents types d'activités épileptiformes à l'EEG (17).

d. Syndromes épileptiques

Le troisième niveau de la classification est le diagnostic de syndrome épileptique. Un syndrome épileptique est défini par l'association constante et non accidentelle de caractéristiques cliniques et paracliniques tels que le type de crises, l'EEG et l'imagerie. Il comporte fréquemment des particularités dépendantes de l'âge telles que l'âge de début et éventuellement, de rémission de la pathologie, les facteurs favorisant les crises, leur survenue variable en fonction du cycle veille-sommeil et parfois le pronostic.

Un syndrome épileptique peut également être déterminé par certaines comorbidités, telles que la déficience intellectuelle ou une comorbidité psychiatrique, associées à des caractéristiques spécifiques de l'EEG et de l'imagerie. Il peut également avoir des implications étiologiques, pronostiques et thérapeutiques. Un syndrome épileptique n'a pas de corrélation parfaite avec un diagnostic étiologique, son objectif est plutôt de guider la conduite à tenir.

Certains syndromes comme l'épilepsie absence de l'enfant ou les syndromes de West et de Dravet sont bien définis. Cependant, la classification formelle des syndromes épileptiques par la LICE ou l'IAE est inexistante à ce jour (13).

1. Épilepsies généralisées idiopathiques

Les épilepsies généralisées idiopathiques sont un groupe fréquent et reconnu d'épilepsies généralisées.

Elles englobent quatre syndromes épileptiques bien établis, l'épilepsie absence de l'enfant, l'épilepsie absence de l'adolescent ou juvénile, l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises tonico-cloniques généralisées isolées, anciennement connue sous le nom de "crises tonico-cloniques généralisées à l'éveil" (13).

2. Épilepsies focales auto-limitées

Les épilepsies focales auto-limitées sont nombreuses et débutent typiquement dans l'enfance. La plus commune est l'épilepsie auto-limitée ou auto-résolutive avec pointes centro-temporales, anciennement appelée "épilepsie bénigne à pointes centro-temporales". Les pointes centro-temporales sont des anomalies spécifiques de l'EEG.

Les épilepsies occipitales auto-limitées ou auto-résolutives de l'enfance se divisent en plusieurs formes. La forme à début précoce décrite par *Panayiotopoulos* et la forme avec début tardif décrite par *Gastaut* ainsi que d'autres épilepsies auto-limitées comme les épilepsies auto-limitées du lobe frontal, du lobe temporal, et du lobe pariétal. Certaines débutent à l'adolescence et même à l'âge adulte (13).

e. Etiologies

Dès l'instant que le patient présente sa première crise, l'étiologie de cette épilepsie doit être déterminée par le clinicien. Différents groupes étiologiques ont été reconnus en mettant l'accent sur ceux qui ont des implications thérapeutiques.

Les six groupes étiologiques sont structurels, génétiques, infectieux, métaboliques et immunitaires, ainsi qu'un groupe de causes inconnues. Il est possible que l'épilepsie d'un patient soit classée dans plusieurs catégories étiologiques. Il n'existe pas de hiérarchisation stricte des étiologies, l'importance d'un groupe étiologique peut dépendre de circonstances cliniques spécifiques.

Généralement, la première investigation menée permet au clinicien de diagnostiquer l'étiologie structurelle à l'origine de l'épilepsie du patient. Ceci implique l'utilisation de la neuro-imagerie, idéalement l'imagerie par résonance magnétique ou l'IRM (13).

1. Étiologie structurelle

La notion d'étiologie structurelle provient du fait qu'une anomalie structurelle a un risque significatif d'être associée à l'épilepsie. Elle est évoquée lorsque des anomalies structurelles sont visibles sur l'IRM morphologique et que l'évaluation électro-clinique des résultats permet d'établir un lien de cause à effet avec les crises du patient.

Il existe des étiologies structurelles acquises telles que l'accident vasculaire cérébral ou AVC, le traumatisme crânien, l'infection, ou génétiques telles que de nombreuses malformations du développement cortical. Bien qu'une base génétique soit associée à ces malformations, l'anomalie structurelle soutient l'épilepsie du patient (13).

2. Étiologie génétique

Les épilepsies dites génétiques proviennent directement d'une mutation génétique connue ou présumée entraînant une maladie où les crises sont un symptôme central. Elle implique des épilepsies très diverses, dans la plupart des cas, les gènes sous-jacents ne sont pas encore identifiés.

En premier lieu, l'étiologie génétique peut être fondée uniquement sur des antécédents familiaux impliquant une pathologie autosomique dominante.

Deuxièmement, une étiologie génétique peut être suggérée par la recherche clinique dans les populations atteintes du même syndrome, comme pour l'épilepsie d'absence de l'enfant ou l'épilepsie myoclonique juvénile.

Dans un troisième temps, une origine moléculaire peut être mise en évidence, impliquant un gène unique ou un gène à effet majeur. Un nombre croissant de patients présente des anomalies génétiques connues, responsables d'épilepsies de sévérité variable.

Les avancées en génétique moléculaire ont permis d'identifier la mutation causale dans de nombreux gènes liés à l'épilepsie, survenant le plus souvent de novo. Ainsi, une mutation génétique est retrouvée chez 30% à 50% des nourrissons atteints d'encéphalopathies développementales et épileptiques sévères (13).

3. Étiologie infectieuse

Les étiologies infectieuses représentent la cause la plus fréquente d'épilepsie dans le monde. La notion d'épilepsie infectieuse implique une origine directement liée à une infection connue où les crises d'épilepsie constituent un symptôme principal et persistant.

On distingue les épilepsies infectieuses et les crises épileptiques survenant dans le cadre d'une infection aiguë comme une méningite ou une encéphalite, sans évolution vers une chronicité. Parmi les causes infectieuses les plus fréquemment associées à l'épilepsie, on retrouve la neurocysticercose, la tuberculose, le virus de l'immunodéficience humaine, le paludisme cérébral, la panencéphalite subaiguë sclérosante, la toxoplasmose cérébrale et les infections materno-foetales telles que le virus Zika ou le cytomégalo virus. Ces infections peuvent engendrer des lésions structurelles cérébrales en lien avec l'apparition de l'épilepsie.

L'identification d'une étiologie infectieuse a des implications thérapeutiques spécifiques, elle nécessite souvent un traitement ciblé de l'infection, en plus du traitement anti-épileptique. Cependant, une étiologie infectieuse peut également indiquer le développement d'une épilepsie post-infectieuse, comme cela peut survenir après une encéphalite virale. En effet, les crises peuvent persister après la résolution de l'infection (13).

4. Étiologie métabolique

L'étiologie métabolique repose sur le résultat direct d'un trouble métabolique connu ou présumé, dans lequel les crises épileptiques représentent un symptôme central. Il s'agit d'un cadre en pleine expansion associé à l'émergence d'une meilleure compréhension du spectre phénotypique. En effet, plusieurs désordres métaboliques sont associés à l'épilepsie.

Les étiologies métaboliques correspondent à des anomalies biochimiques bien définies, telles que celles observées dans la porphyrie, l'urémie, les amoniacidopathies, ou encore les crises pyridoxino-dépendantes. Ces troubles peuvent survenir à tout âge mais une partie considérable se manifeste dès la période néonatale ou infantile.

Dans la majorité des cas, ces désordres métaboliques sont d'origine génétique, provenant de mutations qui affectent des enzymes ou des transports impliqués dans les voies métaboliques. Toutefois, certaines épilepsies métaboliques peuvent être acquises, suite à un déficit en folate par exemple.

Les options thérapeutiques spécifiques liées à l'étiologie métabolique comme la supplémentation en cofacteurs, les régimes diététiques ou les traitements substitutifs adaptés rendent son identification capitale. Effectivement, cela permet de prévenir ou limiter la progression vers une déficience intellectuelle ou d'autres complications neurologiques (13).

5. Étiologie immune

Une épilepsie est considérée d'étiologie immune lorsqu'elle est directement liée à un trouble immunitaire dans lequel les crises sont un symptôme majeur. Plusieurs épilepsies immunes ont été récemment identifiées, on observe des présentations caractéristiques chez les adultes et les enfants.

Une étiologie immune peut être envisagée lorsqu'il existe les preuves d'une inflammation du système nerveux central d'origine immune.

Le diagnostic et la prise en charge des encéphalites auto-immunes est en nette progression, en particulier grâce à un meilleur accès aux dosages d'anticorps spécifiques. L'identification croissante de ces entités permet une classification spécifique de ce sous-groupe d'étiologies. Le traitement repose sur l'introduction d'immunothérapies ciblées comme les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et les agents-immunosuppresseurs (13).

3. Comorbidités

Les comorbidités associées à l'épilepsie telles que les troubles d'apprentissage, les problèmes psychologiques et comportementaux sont progressivement mis en évidence.

Les troubles de l'apprentissage peuvent être subtils ou être caractérisés comme une déficience intellectuelle. Il existe également des comorbidités psychiatriques comme les troubles du spectre autistique, la dépression et les désordres psychosociaux.

Une large gamme de comorbidités est associée aux formes d'épilepsie les plus sévères. Celles-ci incluent des déficits moteurs tels que la paralysie cérébrale ou la détérioration de la démarche, des mouvements anormaux, une scoliose, des troubles du sommeil et des désordres gastro-intestinaux.

Il est important que les comorbidités soient recherchées au même titre que l'étiologie pour chaque patient épileptique, à chaque étape de la classification, permettant l'identification précoce, le diagnostic et la prise en charge appropriée du trouble en question (13).

4. Pronostic

Le pronostic fait généralement référence à la probabilité d'atteindre une liberté de crise avec un traitement, les informations sont minces sur la progression naturelle de la maladie non traitée.

Les facteurs pronostics prennent en compte l'étiologie, les anomalies de l'EEG, le type de crise et le nombre de crises rencontrées avant l'initiation du traitement ainsi que les effets indésirables précoces des médicaments. En effet, la réponse précoce au traitement est un marqueur positif important du pronostic à long terme. Tandis que les antécédents d'un nombre élevé de crises au moment du diagnostic, une déficience intellectuelle et une étiologie symptomatique sont des marqueurs négatifs.

La plupart des épilepsies ont un bon pronostic concernant le contrôle complet des crises et l'éventuel arrêt des anti-épileptiques, mais les syndromes épileptiques ont des résultats et des réponses différents au traitement (10).

5. Abaissement du seuil épileptogène

Le neurone est une cellule de base du système nerveux. Il peut recueillir des informations provenant du cerveau, en produire de nouvelles et les transmettre à d'autres neurones sous forme de décharges électriques nommées influx nerveux qui parcourent les nerfs.

Lors d'une crise d'épilepsie, cette activité électrique augmente soudainement et de manière désordonnée. Le niveau d'activité au-delà duquel une crise se déclenche est nommé seuil épileptogène. Ce palier est différent pour chaque individu et peut être maintenu élevé grâce à des traitements médicamenteux adaptés (18).

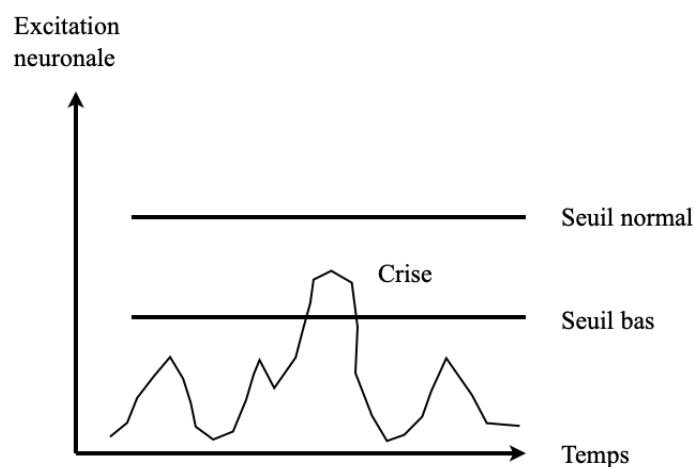


Figure 5 : Schéma explicatif de l'abaissement du seuil épileptogène (19).

D'un point de vue chimique, le terme seuil épileptogène est utilisé pour décrire l'équilibre entre les potentiels excitateurs ou glutamatergiques et inhibiteurs ou GABAergiques dans le cerveau. L'abréviation GABA provient de l'acide γ -aminobutyrique. Ils affectent la sensibilité d'un sujet aux convulsions. Les patients diagnostiqués épileptiques ou d'autres affections neurologiques sont plus vulnérables aux convulsions si le seuil est réduit (20).

Les causes courantes d'abaissement de ce seuil incluent des maladies neurodégénératives, des lésions infectieuses ou tumorales du système nerveux central, des troubles métaboliques systémiques ainsi que les médicaments. En effet, de nombreux traitements médicamenteux sont associés à l'apparition de crises d'épilepsie. Chez le patient épileptique certaines crises peuvent être déclenchées par certains facteurs rendant le sujet plus sensible comme la privation de sommeil, la consommation d'alcool, le stress non résolu, l'exposition à des lumières clignotantes ou la non-conformité au traitement anti-épileptique (21).

III. FACTEURS IATROGÈNES

Les traitements prescrits sur ordonnance représentent vraisemblablement l'une des causes les plus fréquentes de crises d'origine iatrogène. En 1984, la liste des médicaments identifiés comme impliquants des convulsions était de 40. Cependant, le manque d'études épidémiologiques solides limite la confirmation de cette affirmation (21).

1. Traitements anti-infectieux

Classe	Molécules	Remarques
Anti-infectieux	Quinolones	Contre-indication : lévofloxacine
	Bêta-Lactamines	Précautions d'emploi
	Isoniazide	Précautions d'emploi
	Aciclovir	Attention au surdosage
	Méfloquine	Contre-indication
	Métronidazole	Précautions d'emploi

Tableau I : Synthèse du risque associé aux principaux anti-infectieux.

a. Antibiotiques

Les données récoltées par la pharmacovigilance classent plusieurs antibiotiques comme responsables d'un abaissement du seuil épileptogène. Les **quinolones**, les **pénicillines**, les **céphalosporines**, les **carbapénèmes** et l'**isoniazide** ont fait l'objet de signalements impliquant des crises d'épilepsie (22).

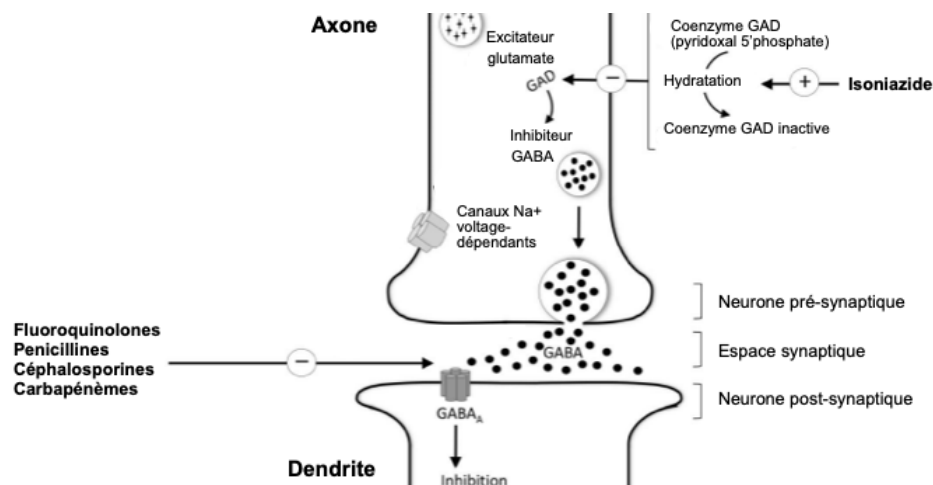


Figure 6 : Schéma explicatif de l'impact des antibiotiques sur le SNC (23).

1. Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des molécules bactéricides, inhibitrices de l'enzyme topoisomérase de type II et de la topoisomérase IV. Ces enzymes sont nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN ou Acide désoxyribonucléique bactérien (24).

Les preuves concernant les crises symptomatiques de ces molécules reposent essentiellement sur les rapports de cas. On retrouve dans la littérature plusieurs cas impliquant la ciprofloxacine chez des patients souffrant de dysfonction rénale, de troubles mentaux, d'antécédents de convulsions ou en association à la théophylline qui possède également un potentiel pro-épileptogène. Les signalements qui impliquent la lévofloxacine sont fréquemment déclarés chez des patients épileptiques ou souffrant d'altération de la fonction rénale (23).

2. Les pénicillines et céphalosporines

Les pénicillines et les céphalosporines sont des bêta-lactamines. Ces molécules inhibent la biosynthèse des composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. La fragilisation de cette paroi entraîne une mort cellulaire (24). Les bêta-lactamines peuvent favoriser la survenue de crises d'épilepsie dans certaines conditions d'administration (22).

Les pénicillines possèdent des propriétés pro-convulsivantes admises et exposées par divers articles scientifiques, notamment à fortes doses ou en cas de dysfonctionnements rénaux. En effet, elles sont généralement rapidement éliminées par les reins. L'altération de la fonction rénale réduit considérablement le taux d'excrétion et constitue le facteur le plus courant qui contribue, à l'exception des doses élevées, à l'émergence de convulsions (23,25). Ce potentiel épileptogène est entre autres utilisé comme inducteur de crise dans certaines études (26).

Les céphalosporines sont incriminées dans la littérature pour des convulsions induites par un phénomène de toxicité sur le système nerveux central. L'administration de céfépime (27) ou de céfuroxime à forte dose (28) est fréquemment mise en cause. L'insuffisance rénale est un facteur retrouvé dans plusieurs citations (23).

L'administration de bêta-lactamines par voie orale, sans manifestation toxique, fait plus rarement l'objet de signalements. L'absorption de ces molécules est saturable et limite l'atteinte des concentrations toxiques jusqu'au système nerveux central. La majorité des événements adviennent à doses importantes intraveineuses ou par accumulation toxique, impliquant les récepteurs GABA_A (29).

Les récepteurs GABA_A sont inhibiteurs de l'activité du système nerveux central. Leur blocage excessif rompt l'équilibre entre les potentiels excitateurs et inhibiteurs et peut déclencher une crise (20).

3. Les carbapénèmes

Les carbapénèmes sont également des bêta-lactamines et inhibent la biosynthèse des composants structuraux de la paroi cellulaire bactérienne. Ils induisent une mort cellulaire par fragilisation de cette dernière (24).

Tout comme les autres bêta-lactamines, les carbapénèmes peuvent être à l'origine d'une réduction du seuil d'excitabilité neuronale par effet dose-dépendant lié à l'inhibition des récepteurs GABA_A (23,25). Ils sont plus occasionnellement cités dans la littérature, on retrouve néanmoins certains signalements impliquant l'ertapénème, l'imipénème, le méropénème et le doripénème (23,30).

Les carbapénèmes sont en mesure de passer la barrière hémato-encéphalique avec plus de facilité que les autres bêta-lactamines. L'effet de saturation expliqué précédemment est moins probable, ceci entraîne une fixation plus importante des carbapénèmes sur les récepteurs GABA_A (29).

4. L'isoniazide

L'isoniazide est une substance indiquée dans le traitement de la tuberculose bloquant la synthèse de l'acide mycolique, molécule indispensable de la paroi cellulaire des mycobactéries. Le blocage de cette molécule entraîne la mort des mycobactéries (24).

Lors d'un traitement par isoniazide, le seuil de déclenchement de crise peut être réduit par son potentiel neurotoxique et son retentissement neurologique causant des effets indésirables tels les neuropathies périphériques, les psychoses et les convulsions (31,32). Les rapports font référence à des convulsions induites par intoxication ou par altération de la fonction rénale (33).

D'un point de vue chimique, l'isoniazide a un autre impact sur les récepteurs GABA_A que les antibiotiques cités précédemment. En effet, il n'intervient pas par antagonisme direct de ces derniers mais en inhibant une enzyme essentielle à la formation de GABA à partir de l'acide glutamique. Le manque de formation de GABA qui en résulte et l'accumulation d'acide glutamique conduisent à une hyperexcitation du système nerveux central et aux crises convulsives (23).

5. Adaptation de la dispensation des antibiotiques chez le patient épileptique

La dispensation d'antibiotiques doit être accompagnée d'une vérification sur le potentiel épiléptogène de chaque molécule.

Les **quinolones** sont à **proscrire**, la **lévofloxacine** est **contre-indiquée** chez le sujet épileptique (24). Dans le cas contraire, un appel au prescripteur est recommandé afin de proposer une classe plus adaptée si possible, d'autant plus si l'antibiotique n'a jamais été administré au patient.

En ce qui concerne les **bêta-lactamines**, les traitements à dose importante sont à éviter mais s'appliquent uniquement à l'usage hospitalier. Le traitement à l'officine peut être **sauvegardé**.

Le traitement par **isoniazide** peut également être **préservé** si le patient ne présente pas de risque d'accumulation de la molécule. Il doit être dispensé avec précaution chez le sujet âgé ou chez le sujet dont la fonction rénale est altérée.

Il est essentiel de prévenir le patient de ne pas accumuler les facteurs déclenchants comme l'alcool ou le manque de sommeil et de contacter le pharmacien ou un autre professionnel de santé en cas de crises inhabituelles lors du traitement.

b. Antiviraux

Lorsque l'on se base sur les données de pharmacovigilance, on retrouve quelques antiviraux impliqués dans la réduction du seuil de crise. L'**aciclovir**, le **ganciclovir** ainsi que l'**éfavirenz** sont associés à l'apparition de convulsions (22).

1. Les antiviraux d'action directe

L'aciclovir et le ganciclovir sont antiviraux d'action directe. Ces molécules bloquent la réplication virale par interruption de la synthèse de l'ADN viral (24).

La littérature comporte plusieurs cas de convulsions induites par l'aciclovir et le ganciclovir (30), les crises semblent être causées par l'accumulation des molécules engendrant une toxicité au niveau du système nerveux central. La neurotoxicité provoquée par l'aciclovir résulte de l'accumulation de l'un de ces métabolites. Elle survient principalement chez les personnes âgées présentant une insuffisance rénale et se caractérisent par plusieurs symptômes dont des crises convulsives (34,35).

2. L'éfavirenz

L'éfavirenz est un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Il est utilisé contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH (24).

D'après les articles, le traitement à base d'éfavirenz est lié à plusieurs effets indésirables dans la population pédiatrique comme des problèmes de concentration persistants, des troubles du sommeil, des réactions psychotiques et des convulsions bien qu'il soit généralement bien toléré (36).

Une grande partie des événements signalés semblent se produire chez des enfants ayant pour certains des prédispositions aux crises d'épilepsie ou un profil à risque d'accumulation de la molécule (37). On observe tout de même quelques rapports chez l'adulte dont un associé à une modification de l'EEG (38).

3. Adaptation de la dispensation d'antiviraux chez le patient épileptique

La dispensation d'**aciclovir** par voie **orale** doit être effectuée avec **précaution** chez les patients âgés ou présentant une insuffisance rénale. Il est intéressant de prévenir le patient de bien s'hydrater pendant toute la durée du traitement. L'administration par voie **locale** est considérée comme à **moindre risque** épileptogène (22). Les formes intraveineuses sont administrées en milieu hospitalier, ceci concerne également le ganciclovir.

Le traitement par **l'éfavirenz** peut être **sauegardé** dans la majorité des cas si le patient est stabilisé et qu'il n'additionne pas les facteurs déclenchants. Le pharmacien ou un autre professionnel de santé peut être contacté en cas de crises inhabituelles lors du traitement.

c. Sels de bismuth

Les sels de bismuths sont utilisés dans la trithérapie traitant l'infection à *Helicobacter Pylori*. Leur mécanisme exact n'est pas connu, ils sont utilisés comme adjuvants des antibiotiques (24).

L'accumulation de bismuth peut induire une encéphalopathie toxique à l'origine de convulsions potentiellement mortelles. Le cas d'une patiente de vingt ans a été signalé, la toxicité induite par l'ingestion de sels de bismuths est à l'origine de plusieurs symptômes dont des convulsions. On observe que malgré la diminution du bismuth au niveau sanguin, la concentration dans les organes viscéraux et le système nerveux central est restée particulièrement élevée (39).

Les sels de bismuth sont uniquement présents dans le traitement de *Helicobacter Pylori*. Une autre thérapie ne contenant pas de sels de bismuth existe et peut être prescrite chez les patients à risque après un contact avec le prescripteur. Le traitement probabiliste est basé sur une **quadrithérapie de 14 jours**, un **inhibiteur de pompes à protons**, de **l'amoxicilline**, de la **clarithromycine** et du **métronidazole**.

d. Antiparasitaires

Les antiparasitaires sont plus rarement concernés par les mentions de crises, uniquement trois molécules font l'objet de rapports de cas. Il s'agit de la **méfloquine**, du **métronidazole** et de **l'ivermectine**.

1. La méfloquine

La méfloquine est un antiparasitaire indiqué dans le traitement du paludisme. Elle inhibe la synthèse protéique du parasite et provoque des effets schizonticides ultérieurs (24). Le schizonte représente un stade évolutif asexué du parasite (1).

Plusieurs cas de convulsions déclenchées par l'administration de méfloquine sont décrits dans la littérature scientifique (40,41). Les crises peuvent apparaître chez des patients ne présentant ni prédisposition particulière, ni pathologies ou lésions pouvant expliquer leur occurrence (42).

Une étude pratiquée sur la souris met en évidence le caractère pro-convulsivant de la méfloquine. L'administration à la souris entraîne des crises toniques impliquant éventuellement un mécanisme dit GABAergique. En effet, les récepteurs GABA sont impliqués dans l'inhibition de l'activité du système nerveux central et peuvent être à l'origine de convulsions (43).

2. Le métronidazole

Le métronidazole est une molécule disposant d'une activité antiprotozoaire et antimicrobienne (24). Il pénètre dans les parois cellulaires bactériennes, déstructure et inhibe la synthèse de l'ADN de certains microorganismes (44).

D'un point de vue littéraire, le métronidazole est joint à plusieurs signalements de patients souffrant d'effets indésirables neurologiques tels que des vertiges aigus et des convulsions d'origine iatrogène suite à une éventuelle encéphalopathie. Les encéphalopathies induites par l'administration de métronidazole occasionnent des crises et dans certains cas des atteintes caractéristiques visibles à l'IRM (45,46).

3. L'ivermectine

L'ivermectine est un dérivé des avermectines qui agit en paralysant le parasite par hyperpolarisation des cellules nerveuses et musculaires (24).

Les rapports signalant l'ivermectine sont très anecdotiques voire inexistant dans la littérature. Les crises semblent liées à une intoxication dont les symptômes peuvent comporter des convulsions (24).

4. Adaptation de la dispensation d'antiparasitaires chez le patient épileptique

La prescription de **méfloquine** à un patient épileptique doit être suivie d'un appel au prescripteur pour adapter le traitement, cette molécule est **à proscrire**. Elle fait l'objet d'une **contre-indication** en traitement **prophylactique** (24).

La dispensation de **métronidazole** ou **d'ivermectine** n'implique pas systématiquement le contact du prescripteur mais doit faire l'objet d'une attention particulière lors de la dispensation.

Il est important de prévenir le patient de ne pas accumuler des facteurs déclenchants comme l'alcool ou le manque de sommeil et de contacter le pharmacien ou un autre professionnel de santé en cas de crise lors du traitement.

e. Antifongiques

Les antifongiques peuvent être déconseillés chez le sujet épileptique en raison du potentiel épiléptogène de certaines molécules comme l'**amphotéricine B** ou la **flucytosine**.

L'amphotéricine B est une molécule antibiotique et antifongique. Son action provoque la lyse membranaire du champignon (24). Les articles scientifiques font référence à la neurotoxicité de la molécule et à des convulsions induites par administrations intraveineuses (47). Le centre de pharmacovigilance de toulouse considère l'amphotéricine B comme pro-épiléptogène (22).

La flucytosine est un antifongique inhibiteur de la synthèse de l'ARN ou acide ribonucléique et de l'ADN ou acide désoxyribonucléique du micro-organisme (24). Elle est rapportée comme réductrice du seuil épiléptogène par le centre de pharmacovigilance de Toulouse bien que les cas cliniques soient rares ou sous documentés (22).

L'adaptation de la prise en charge des infections fongiques chez les patients épileptiques est difficile à réaliser en raison des différents profils et du nombre de molécules possédant la même indication.

2. Traitements antidépresseurs

Les épisodes de dépression chez les patients épileptiques sont la comorbidité la plus courante dans le cadre de l'épilepsie, affectant entre 11% et 62% des patients. En effet, le risque de développer une dépression pour un épileptique est multiplié par 4 à 5 en comparaison à la population générale.

La manifestation de la dépression dans l'épilepsie est un phénomène complexe ayant de nombreux déterminants neurobiologiques et psychosociaux en interaction. Ces chiffres soulignent le fait que la prescription d'antidépresseurs chez le sujet épileptique est courante (48).

Bien qu'un grand nombre de rapports présentés dans la littérature scientifique ait mené à un accord général selon lequel toutes les grandes classes d'antidépresseurs peuvent déclencher des crises d'épilepsie chez l'homme, aucune valeur fiable sur l'incidence des crises n'a encore été calculée. Cette incidence est cruciale pour émettre des recommandations d'utilisation mais les études sont basées sur des échantillons relativement restreints (49).

Classe	Famille	Molécules	Remarques
Antidépresseurs	ISRS	Paroxétine, fluoxétine, citalopram et sertraline	Risque modéré
	IRSNa	Venlafaxine	Risque élevé
	Tricycliques	Clomipramine et amitriptyline	Risque élevé
	Tétracycliques	Miansérine et mirtazapine	Risque faible
	Autres	Bupropion	Risque modéré

Tableau II : Synthèse du risque associé aux différents antidépresseurs.

a. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS sont connus pour abaisser le seuil épileptogène et peuvent engendrer des convulsions dans plusieurs circonstances (50).

Le syndrome sérotoninergique se caractérise par une triade de symptômes :

- Une altération de l'état mental : confusion, délire, agitation.
- Une hyperactivité autonome : tachycardie, hypertension, hypersudation, diarrhée, hyperthermie.
- Des anomalies neuromusculaires : tremblements, frissons, hyperréflexie, akathisie, mydriase.

Or, on observe des convulsions dans une partie des syndromes sérotoninergiques (51).

D'autres sources abordent également des manifestations de crises convulsives chez des patients traités par ISRS, non attribuées au syndrome sérotoninergique. Par exemple, les ISRS peuvent être responsables d'une hyponatrémie causant des convulsions chez certains patients, on parle d'étiologie métabolique (22).

Une étude prospective réalisée par le centre hospitalier de Grenoble insiste sur la prédominance de cette famille dans la survenue de crise, il est important de préciser qu'elle est également la plus prescrite (52).

1. La paroxétine

La paroxétine serait, selon les données de l'étude du centre hospitalier de Grenoble, à l'origine de la majorité des crises déclenchées par les antidépresseurs. Parmi les 31 patients admis aux urgences pour convulsion, ayant un antidépresseur, 19% étaient traités par paroxétine (52).

Il est possible qu'elle soit à l'origine d'une exacerbation des crises chez les patients atteints d'épilepsie, bien qu'on ne retrouve qu'un seul cas documenté chez un sujet épileptique. Les rapports de cas sont nombreux mais les preuves issues d'études plus poussées sur l'animal sont minces (53).

2. La fluoxétine et la fluvoxamine

La fluoxétine et la fluvoxamine font l'objet de multiples rapports de cas à dose thérapeutique et en surdosage (30,53). La fluoxétine est la seconde molécule la plus associée aux convulsions dans l'étude du centre hospitalier de Grenoble. En effet, 14% des 31 patients sous antidépresseurs admis aux urgences ayant subi des convulsions étaient sous fluoxétine (52).

Il est important de noter que certains articles concluent tout de même que la fluoxétine et la fluvoxamine sont à privilégier chez le sujet épileptique (49). Les études sur les sujets épileptiques concluent à divers effets tandis que les études sur l'animal parlent des propriétés anti-convulsivantes de la fluoxétine (53).

3. Le citalopram

Le citalopram peut accroître le risque de convulsion dans la population générale en cas de surdosage et à doses thérapeutiques, on retrouve plusieurs rapports de cas dans la littérature. Dans le but d'évaluer son risque d'exacerbation, quatre études réunissant 126 patients épileptiques ont été analysées, deux patients ont présenté des crises sous citalopram (53,54).

Les études réalisées sur l'animal évoquent des caractéristiques pro-convulsivantes et anti-convulsivantes en fonction des doses administrées et des espèces examinées. Les doses élevées sont davantage incriminées que les faibles dosages (53).

4. La sertraline

Le sertraline est une molécule controversée dans le cadre d'un abaissement du seuil épileptogène. Elle peut induire des convulsions par l'intermédiaire d'une hyponatrémie dans certaines circonstances (22,55).

D'un point de vue littéraire, les rapports de cas impliquant la sertraline sont importants et documentés. Les preuves apportées par les analyses sur le sujet épileptique montrent une possibilité d'amplification du risque de convulsions. Cependant, les études sur l'animal exposent des effets protecteurs à faibles doses (53).

b. Tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques agissent en diminuant la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine (24).

Les descriptions faites dans la littérature parlent de leur effet pro-convulsivant bien qu'il ne soit pas bien connu (56). Les molécules de structure imipraminiques telles que **la clomipramine**, **l'amitriptyline** et **l'imipramine** sont connues pour provoquer des convulsions chez les épileptiques et non-épileptiques (22).

1. La clomipramine

La clomipramine est présentée comme étant le seul antidépresseur tricyclique à provoquer des crises aux doses thérapeutiques. Les autres molécules imipraminiques sont considérées comme déclenchant des convulsions lors d'intoxications (29). A noter qu'elle apparaît comme la molécule à plus haut risque parmi les antidépresseurs et constitue le sujet de nombreux signalements (53).

Selon l'étude du centre hospitalier de Grenoble, la clomipramine représente la majorité des crises induites par les imipraminiques. Effectivement, 14% des patients admis aux urgences pour convulsions traités par antidépresseurs prenaient de la clomipramine (52).

Certains articles ne la considèrent pas comme une molécule à risque élevée en raison du faible nombre de cas impliquant des sujets atteints d'épilepsie et des données contradictoires relevées par les études sur l'animal (53).

2. L'amitriptyline

Bien qu'ayant des propriétés anti-convulsivantes, il est connu depuis les années 60 que l'imipramine augmente le risque de crises d'épilepsie. Les surdosages ainsi que les doses thérapeutiques provoquent des convulsions également chez les non-épileptiques (56).

Un article stipule qu'elle provoque une activation épileptique de l'EEG par administration intraveineuse chez la moitié des sujets atteints d'épilepsie étudiés (57). Une autre source indique que le niveau de preuve d'exacerbation de convulsion parmi les épileptiques est faible mais répertorie deux cas (53).

Une étude prospective française suggère que l'amitriptyline correspond à l'antidépresseur imipraminiques engendrant la proportion de crise la plus importante après la clomipramine avec un pourcentage de 11% (52).

Les deux études effectuées sur l'animal font référence à ses propriétés protectrices sur les éventuelles convulsions survenant chez le rat et la souris (53).

c. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou IRSNa constituent un risque d'abaissement du seuil épileptogène, plus particulièrement la venlafaxine qui représente un potentiel pro-convulsivant élevé (22).

La littérature scientifique relate une quantité importante de cas d'intoxication par ingestion de venlafaxine induisant des crises d'épilepsie chez les patients adultes et les enfants (58,59). La venlafaxine est responsable de multiples déclarations impliquant des convulsions mais les preuves d'une incidence sur les crises du sujet épileptique semblent faibles (53).

d. Autres antidépresseurs

1. La miansérine et la mirtazapine

La miansérine et la mirtazapine sont des antidépresseurs tétracycliques antagonistes des récepteurs alpha2 adrénergiques présynaptiques (24).

L'analyse d'un rapport de cas menée sur une quarantaine de patients met en évidence que la miansérine constitue un risque de crise moins important que les antidépresseurs tricycliques.

En effet, les convulsions mentionnées sont associées à des facteurs prédisposants tels que les antécédents médicaux du patient et de sa famille, le début du traitement, un changement de dose, le retrait des benzodiazépines et un traitement concomitant avec d'autres médicaments qui ont des propriétés épileptogènes (60).

La mirtazapine est considérée comme un traitement antidépresseur à privilégier chez le sujet épileptique en raison de son potentiel épileptogène bas, les cas rapportés par les écrits semblent rares bien qu'existants (61). Les données recueillies par le centre de pharmacovigilance de Toulouse estiment également que le risque d'abaissement du seuil épileptogène est faible pour la mirtazapine tout comme pour la miansérine (22).

2. Le bupropion

Le bupropion est un inhibiteur de la recapture des catécholamines, parmi lesquelles la noradrénaline et la dopamine (24).

Selon les données littéraires il est associé à des convulsions induites par surdosage (62) et doses thérapeutiques élevées (63). Le bupropion occasionne des convulsions par un effet dose-dépendant, en particulier par accumulation chez les personnes âgées. Il est suggéré qu'il figure parmi les causes les plus fréquentes de crises iatrogènes (29).

e. Adaptation de la dispensation des antidépresseurs chez le patient épileptique

L'adaptation de la dispensation des traitements **antidépresseurs** chez les patients épileptiques est **délicate** en raison de l'importance de la prise en charge des troubles dépressifs chez l'épileptique et d'un schéma thérapeutique à posologies progressives.

D'après les données étudiées, la **miansérine**, la **mirtazapine** semblent être les antidépresseurs les plus adaptés pour traiter le patient souffrant d'épilepsie. De plus l'**escitalopram** doit être préféré au citalopram.

3. Traitements anxiolytiques

L'anxiété est un phénomène fréquent chez le sujet épileptique. Il représente la seconde comorbidité la plus commune chez le patient souffrant d'épilepsie, associée de manière récurrente à la dépression chez 73% des épileptiques étudiés (64). Or, il est connu que le stress peut avoir un rôle déterminant dans l'occurrence des crises d'épilepsie (8).

a. La buspirone

La buspirone est un traitement anxiolytique dénué d'effet sédatif, myorelaxant et anti-convulsivant. Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé mais ferait intervenir les récepteurs de la sérotonine et à la dopamine (24).

En se fondant sur les éléments apportés par le centre de pharmacovigilance, on relève la buspirone comme molécule à l'origine d'une diminution du seuil de convulsion (22). A propos des données littéraires, les signalements sont rares ou sous-documentés et mentionnent davantage des surdosages (65).

b. L'hydroxyzine

L'hydroxyzine est un antihistaminique, inhibiteur des récepteurs à l'histamine H1. Elle possède une indication dans l'anxiété légère (24).

Les autres molécules de cette famille ne semblent pas régulièrement citées comme traitement à éviter chez le sujet épileptique. Par ailleurs, les rares éléments apportés par la littérature renvoient à des événements incluant un surdosage (66). Les études effectuées sur la souris expliquent l'effet central du système histaminique cérébral dans l'inhibition des convulsions (67).

c. Adaptation de la dispensation des anxiolytiques chez le patient épileptique

En raison de la **rareté** des cas exposés et de l'importance de la prise en charge de l'anxiété chez le sujet épileptique (8), le traitement ne sera pas toujours substituable.

Toutefois, il est essentiel d'informer le patient qu'il doit éviter l'accumulation de facteurs de risque tels que l'alcool ou le manque de sommeil, et qu'il doit contacter le pharmacien ou un autre professionnel de santé en cas de crise pendant le traitement.

4. Traitements antipsychotiques

Les pathologies psychiatriques sont très fréquentes chez les patients atteints d'épilepsie. La prévalence des troubles psychiatriques chez le sujet épileptique est de 20 à 55%, parfois 80% tandis qu'elle représente 1,5 à 19% pour la population générale (64).

Un lien bidirectionnel entre l'épilepsie et certains troubles psychiatriques a été établi. Certains médicaments psychotropes peuvent abaisser le seuil de crise, aggravant la fréquence de celle-ci (68).

Classe	Famille	Molécules	Remarques
Neuroleptiques	Première génération	Loxapine	Risque élevé
		Chlorpromazine	Risque modéré
		Halopéridol	Risque faible
	Seconde génération	Clozapine $\geq$ 600 mg/jour	Risque élevé
		Olanzapine	Risque modéré
		Risperidone	Risque faible
	Autres	Quétiapine et lithium	Risque modéré
		Aripiprazole	Risque faible

Tableau III : Synthèse du risque associé aux différents antipsychotiques.

a. Les antipsychotiques de première génération

Les antipsychotiques de première génération sont constitués de plusieurs groupes structuraux, ils présentent un tableau pharmacodynamique plus complexe que les autres neuroleptiques (69).

1. Les phénothiazines

Les phénothiazines constituent un groupe de molécules antagonistes des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, indiqué dans les états psychotiques. Il est composé de la chlorpromazine, la cyamémazine, la fluphénazine, la lévomépromazine, la pipotiazine et la propériciazine (24).

Un nombre significatif d'articles aborde l'effet pro-convulsivant des phénothiazines sur les patients non-épileptiques. La toxicité se manifeste plus fréquemment à doses élevées, mais peut également survenir à posologies plus faibles. Les ajustements rapides ou brusques de la posologie semblent accroître le risque de survenue de crise (70).

La chlorpromazine est considérée comme responsable d'un risque élevé et dose-dépendant de convulsion (69). Une étude réalisée sur quatre ans a permis de mettre en évidence que 1,2% des patients traités par phénothiazines souffraient de convulsions, aucune crise n'a été signalée parmi ceux qui recevaient d'autres traitements. Deux facteurs clés contribuant à la probabilité de convulsion ont pu être identifiés.

- Les dosages élevés de traitements antipsychotiques.
- Les moments d'initiation ou d'augmentation de la dose.

Effectivement, des crises sont survenues chez 9% des patients traités avec des doses élevées, plus précisément supérieures ou égales à 1000 milligrammes par jour. Tandis que 0,7% des patients recevant doses modérées et 0,3% des patients ayant reçu de faibles doses ont subi des convulsions (71).

2. Autres antipsychotiques

Les antipsychotiques typiques tels que **la loxapine**, **l'halopéridol** ou **les sulprides** sont des neuroleptiques de première génération possédant un effet inhibiteur dopaminergique.

La loxapine est présentée comme détenant un potentiel pro-épileptogène élevé (22,29). La littérature scientifique fait référence à des crises motrices généralisées induites par surdosage (72), les événements iatrogènes survenus dans les fenêtres thérapeutiques classiques sont rares ou sous-documentés.

L'halopéridol est responsable de convulsions, bien que le risque demeure faible (29,69). Selon les articles, le potentiel épileptogène est évalué théoriquement par le biais d'un faible impact sur l'EEG (73).

L'amisulpride n'est pas couramment désigné comme molécule réductrice du seuil épileptogène. Les rapports de cas sont fréquemment liés à une intoxication (74) ou à l'association de plusieurs molécules (75). On observe malgré tout le cas d'un homme de 60 ans traité par monothérapie dans le cadre d'un trouble schizophrène ayant subi une crise psychomotrice d'origine iatrogène (76).

Les études réalisées sur la souris évoquent un effet inducteur de convulsion provoqué par l'amisulpride. Effectivement, les résultats suggèrent que la molécule exerce un effet pro-convulsivant par le biais de la libération d'histamine dépendante de l'activation des récepteurs opioïdes à partir des mastocytes et de l'inhibition simultanée de la libération du GABA (77).

b. Les antipsychotiques atypiques

1. Clozapine et olanzapine

La clozapine et l'olanzapine sont des antipsychotiques atypiques de la famille des thiénobenzodiazépines. Elles agissent en inhibant les récepteurs dopaminergiques (24) et possèdent une structure chimique similaire (78).

La clozapine est présentée comme responsable d'un risque élevé de crise d'épilepsie (22). En se basant sur les informations des articles scientifiques, on observe plusieurs cas de convulsions induites par la clozapine (79).

Une étude rétrospective aux Etats-Unis a permis d'établir un lien entre l'administration de clozapine et la survenue de crise d'épilepsie chez 1418 patients. Les crises liées à la clozapine semblent influencées par la dose. En effet, un traitement à forte dose, supérieure ou égale à 600 milligrammes par jour est associé à un risque pour 4,4% des patients. Tandis que 2,7% des patients recevant des doses modérées et 1,0% des patients ayant reçu de faibles doses ont été affectés par des convulsions (80).

Une analyse plus récente confirme que les crises induites par cette molécule sont des événements dose-dépendants à surveiller en tenant compte des effets de l'âge et des médicaments concomitants (81). Son administration peut se révéler plus à risque lors de traitements chroniques notamment chez les patients ayant une fonction rénale altérée, ce qui peut modifier la métabolisation de la substance (78).

L'olanzapine présente une susceptibilité iatrogène élevée mais moins importante que la clozapine (69). Les rapports scientifiques comportent plusieurs signalements de crises induites par l'olanzapine. De plus, on observe un risque d'altération de l'EEG lié à la dose de traitement.

Il est difficile d'établir un lien certain entre les convulsions et l'administration de l'olanzapine en prenant en compte les différents facteurs tels que des facteurs métaboliques. De même, bien que les doses en olanzapine n'aient pas été modifiées dans les différents cas cliniques, l'observance des patients n'est pas mesurée dans les articles (82). Toutefois, selon les recherches des laboratoires Lilly, l'olanzapine aurait montré une incidence de 0,9% en terme de convulsions lors des tests d'avant mise sur le marché (83).

2. Quétiapine

La quétiapine est un neuroleptique atypique de la famille des diazépines, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques. Elle est indiquée dans les troubles bipolaires et schizophrènes mais aussi dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs et des épisodes de manie (24).

Au niveau littéraire, certains rapports exposent le lien entre l'administration de quétiapine et la réduction du seuil de crise. La quétiapine a fait l'objet d'un signalement en association à l'olanzapine, molécule également considérée comme épiléptogène (84) ainsi que dans un contexte de surdosage (85).

La quétiapine est jointe à un risque faible à modéré de convulsion (69). Elle est incriminée en monothérapie à doses thérapeutiques par le cas d'un homme de 75 ans ayant souffert de crises après un traitement de 18 mois par quétiapine. Aucune autre anomalie n'a pu expliquer les crises et la suspension du traitement a engendré l'arrêt des convulsions (86).

3. Risperidone et aripiprazole

La rispéridone et l'aripiprazole sont des neuroleptiques atypiques possédant une activité sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques (24).

La rispéridone est considérée comme à faible risque pour les sujets épileptiques (69). Une étude réalisée en 2007 analyse l'effet de la rispéridone sur le seuil de crise en comparaison à un placebo, les résultats ne montrent pas de différences significatives (87). Les signalements de crises provoquées par cette molécule semblent rares. De plus, la rispéridone est considérée comme tolérée chez les enfants atteints d'épilepsie (88).

L'aripiprazole est décrit comme représentant un faible risque d'induction de convulsion (69). Les signalements de crises provoquées par cette molécule impliquent à la fois des doses thérapeutiques (89) et des intoxications (90).

D'après la même étude que celle analysant la rispéridone, l'administration d'aripiprazole ne permet pas d'observer de différences significatives avec le placebo en ce qui concerne le développement de convulsions (87). L'aripiprazole possède aussi des propriétés anti-convulsivantes, des crises ont été rapportées lors de sevrage (29).

c. Lithium

Le lithium est un régulateur de l'humeur ou normothymique indiqué dans le traitement curatif des épisodes de manie et hypomanie, mais aussi comme traitement préventif de ces épisodes (24).

Il présente une toxicité dont les symptômes sont divers. Les patients peuvent présenter une légère léthargie associée à des nausées mais également des convulsions pouvant aller jusqu'au coma. L'un des cas présentés montre une altération de l'EEG et un état de grand mal après une crise survenue lors d'une augmentation de posologie de lithium (91).

L'état de grand mal épileptique correspond à une crise d'épilepsie prolongée dans laquelle on observe une décharge continue de neurotransmetteurs par les neurones du foyer épileptique. Il s'agit d'une urgence médicale nécessitant une prise en charge en réanimation parce qu'il peut provoquer des séquelles neurologiques à long terme (92).

Le lithium est utilisé, en association à la pilocarpine comme pro-convulsivant dans certaines études. L'induction des convulsions peut servir à montrer l'effet des crises sur le cerveau ou le potentiel anti-convulsivant d'une autre molécule, notamment la gastrodine. (93)

Une étude plus récente explique que bien que présenté comme pro-convulsivant, le lithium peut être utilisé comme anti-épileptique dans certains cas. Ces événements restent exceptionnels mais doivent être pris en compte (94). Le lithium représente un risque modéré de crise selon le centre de pharmacovigilance de Toulouse (22).

d. Adaptation de la dispensation d'antipsychotiques chez le patient épileptique

La dispensation d'antipsychotiques chez le sujet épileptique doit être accompagnée d'une vérification en ce qui concerne le potentiel épileptogène des molécules. Aucune molécule n'est proscrite en raison de la difficulté à trouver un équilibre dans le traitement des patients atteints de pathologies psychiatriques.

Il est nécessaire d'établir un échange avec le prescripteur si le patient constate une augmentation de la fréquence des crises. Le patient doit être informé de l'importance de l'observance du traitement et d'éviter le cumul de facteurs de risque tels que l'alcool ou le manque de sommeil.

5. Traitements de la maladie d'Alzheimer

Le donépézil et la rivastigmine sont des traitements inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (24). Ces deux molécules font partie des traitements à potentiel épileptogène cités par la pharmacovigilance (22).

Le donépézil est mentionné dans plusieurs rapports scientifiques comme ayant engendré des convulsions chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (30,95), la rivastigmine semble être citée plus rarement (96).

La mémantine, bien qu'elle ne soit pas évoquée dans la plupart des articles sur le sujet, a déjà été à l'origine de convulsion (97).

Lors de la dispensation d'un traitement contre la maladie d'Alzheimer à un patient atteint d'épilepsie, les traitements n'impliquant pas l'acétylcholinestérase comme la **mémantine** sont plus indiqués.

6. Traitements antalgiques

a. Agonistes entiers

Les opiacés sont une famille de molécules antalgiques, antagonistes des récepteurs du même nom, récepteurs opiacés tels que les récepteurs μ , κ et δ (24).

Dans les écrits scientifiques, les articles évoquent à la fois les effets anti-convulsivants (98) et les effets pro-convulsivants des opioïdes comme **la morphine**, **la codéine** et **le fentanyl**. Cela serait lié à un phénomène d'oscillation entre ces deux propriétés, non lié à la dose administrée (29). Le fentanyl par exemple, est utilisé dans certaines conditions pour traiter les crises d'épilepsie (99).

Il est également important de préciser que ces molécules sont considérées comme des stupéfiants pour leur risque de mésusage et de dépendance, leur délivrance avec précaution est essentielle (100).

L'oxycodone est rarement mentionné dans les traitements abaissant le seuil épileptogène. Cependant, on note qu'un traitement à doses thérapeutiques a déjà été impliqué dans des convulsions. Les analyses révèlent que l'oxycodone a été administré à la patiente étudiée en bi-thérapie avec du tramadol. Néanmoins c'est la suspension de l'oxycodone qui a marqué l'arrêt des crises et sa réintroduction qui a causé leur réapparition (101).

b. Tramadol

Le tramadol est un antalgique agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , κ et δ . Il a une action inhibitrice sur la recapture neuronale de la noradrénaline et augmente la libération de sérotonine (24).

Les convulsions sont un effet indésirable connu et fréquent du tramadol (22). L'intoxication au tramadol fait partie des causes les plus fréquentes de convulsions provoquées par un médicament (29).

Par le biais des écrits scientifiques sur la tramadol, on remarque que les crises peuvent survenir dans les fenêtres thérapeutiques classiques et en cas de surdosage (102). Plusieurs cas de convulsions après administration intraveineuse ou intra-thécales d'opioïdes ont été documentés. A propos de l'administration orale, les signalements sont moins présents, éventuellement dûs à une accumulation de métabolites moins importante qu'en intra-veineux (103).

Une étude transversale conclut que les doses n'ont pas d'incidence sur l'occurrence de crise dans le cadre de l'administration de tramadol (104). Le potentiel épileptogène est attribué à l'accumulation de métabolites neuro-excitateurs tels que la sérotonine (105).

c. Autres analgésiques

Le néfopam est un analgésique opioïde non morphinique, il est inhibiteur de la recapture de la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine et possède une activité anticholinergique (24). Cet effet anticholinergique est exposé comme à l'origine d'un abaissement du seuil épileptogène (22).

Dans la littérature, on peut retrouver plusieurs cas de convulsion induite par la prise de néfopam (106). L'un des patients ayant souffert de crises était épileptique et stabilisé. L'autre patient n'était pas épileptique mais prenait un antidépresseur tricyclique, molécule également controversée, en parallèle de son traitement par néfopam (107).

La lidocaïne est un anesthésique local qui réduit la vitesse de dépolarisation et augmente le seuil d'excitation neuronal, ceci provoque un engourdissement localisé réversible (24). Elle est reconnue pour son effet pro-convulsivant. Néanmoins, son application locale rend le risque de crise plus faible (22).

Lorsque les molécules antalgiques évoquées précédemment sont prescrites chez un patient épileptique, le prescripteur doit être sollicité pour analyser le traitement. En ce qui concerne la suggestion, il s'agit pour la plupart de traitements antalgiques forts qui n'ont pas d'équivalents directs.

d. Antagonistes partiels

La buprénorphine fait partie des opiacés agonistes partiels indiqués dans le traitement de la dépendance aux opiacés. Il s'agit d'un agoniste-antagoniste morphinique qui se fixe sur niveau des récepteurs μ et κ (24).

Sur le plan littéraire, certains cas d'induction de crise sont relatés, notamment par voie sublinguale (108). Les données du Royaume-unis datant des années 90 mettent en évidence un lien entre l'augmentation des crises d'épilepsie et celle de la prescription de buprénorphine (109).

Dans le cas où la buprénorphine est prescrite, la **méthadone**, molécule indiquée dans le traitement de la dépendance aux opiacés peut être préconisée car son potentiel épiléptogène semble moins important. Cependant, la méthadone n'est pas adaptée à tous les profils. En effet, la molécule prescrite dépend de la drogue faisant l'objet de l'addiction à traiter.

7. Traitements anti-migraineux

Les triptans sont des molécules agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-hydroxytryptamine ou 5-HT indiquées dans le traitement des migraines (24).

La littérature aborde rarement de manière directe le rôle des triptans dans l'occurrence de crise (22). Toutefois, certaines molécules comme le sumatriptan montrent un potentiel pro ou anti-convulsivant variable chez l'animal. Les doses faibles sont davantage associées à un effet protecteur tandis que les doses importantes engendrent des convulsions (110).

A l'échelle chimique, la sérotonine et ses récepteurs sont analysés dans plusieurs études pour leur impact sur la modulation des crises d'épilepsie. En effet, les récepteur 5-HT auraient un rôle important dans les épilepsies convulsives et non convulsives. Certaines enquêtes suggèrent qu'une interaction entre le 5-HT et le GABA est probable. Les triptans sont impliquées dans la manifestation de syndrome sérotoninergique dont les convulsions peuvent être l'un des symptômes (111).

En raison de la **rareté** des cas exposés et du manque d'alternatives médicamenteuses dans la prise en charge de la migraine, le traitement ne sera pas toujours substituable. Toutefois, le prescripteur et le patient épileptique doivent être informés des risques associés à l'administration de triptans.

8. Traitements pulmonaires

a. Théophylline

La théophylline est une substance bronchodilatatrice et anti-inflammatoire, préconisée dans le traitement symptomatique et de fond continu de l'asthme et de certaines maladies respiratoires (24).

D'après les articles, la toxicité de la théophylline a fait l'objet de nombreuses citations. Effectivement, on constate 66 cas de crises iatrogènes sur des patients sans antécédents de crises pour la majorité (21). Il s'agit d'une molécule réputée pour son effet inducteur de convulsions (29).

La plupart des études suggèrent que la toxicité induite par la théophylline se manifeste dans le cadre d'un surdosage dans deux tiers des cas. Elle n'est donc pas à incriminer de manière systématique dans les fenêtres thérapeutiques classiques (112).

L'action épiléptogène de la théophylline a été étudiée par le biais d'un EEG sur la souris, il présente des anomalies épileptiformes en cas d'administration par voie orale (113). Les mécanismes par lesquels la théophylline induit des convulsions ne sont pas totalement compris mais impliquent probablement les récepteurs à l'adénosine (114).

b. Terbutaline

La terbutaline est un bronchodilatateur agoniste sélectif des récepteurs bêta-2 adrénergiques réservé au traitement des crises d'asthme graves et des poussées aiguës de la bronchite obstructive chronique (24).

Peu d'études abordent la toxicité de la terbutaline, on retrouve néanmoins certains cas dans la littérature, notamment chez un enfant. Il est toutefois important de spécifier que le cas s'est produit lors de l'association de théophylline et de terbutaline de façon concomitante (115).

Or l'une des études utilisées stipule que certains bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques tels que la terbutaline pourraient modifier la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de la théophylline et augmenteraient sa concentration plasmatique de manière significative. Il est possible que la substance à incriminer dans le cas précédent soit la théophylline par surdosage et non la terbutaline (116).

c. Adaptation de la dispensation des bronchodilatateurs chez le patient épileptique

La théophylline, bien que très peu utilisée, est une molécule à éviter chez le patient épileptique, cependant les cas énoncés sont fréquemment associés à des surdosages. La terbutaline ne fait l'objet d'un signalement qu'en association à la théophylline. Le changement de molécule n'est pas systématiquement nécessaire, d'autant plus si le traitement est local.

d. Inhibiteur des phosphodiesterases-5

Le sildénafil est un médicament ayant pour indication l'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que les troubles érectiles par inhibition des phosphodiesterases-5. Il suscite des effets indésirables démontrés tels que des maux de tête, une vision floue et des convulsions (117).

Selon les données littéraires, l'administration de sildénafil chez les patients épileptiques est accompagnée d'un risque de convulsion plus élevé que les autres inhibiteurs de phosphodiesterases-5 (118). Certaines descriptions de cas cliniques abordent tout de même l'implication du vardénafil et du tadalafil dans l'apparition de crises d'épilepsie (119).

Il est nécessaire de mentionner qu'il existe une controverse à propos du sildénafil. Certaines études rapportent l'effet anti-convulsivant de la molécule (120), d'autres démontrent que l'activité anti-convulsive de certains antiépileptiques comme la carbamazépine, le valproate et le topiramate a été augmenté par interaction avec ce dernier (121).

Bien que des propriétés pro-convulsives et anti-convulsives aient été déclarées après un traitement par sildénafil, les cas impliquant un abaissement du seuil épileptogène semblent plus importants (122).

Le sujet épileptique doit être tenu au courant des risques associés à la prise du traitement par inhibiteurs des phosphodiesterases-5. En cas de crises répétées à l'instauration du traitement, il peut être revu après un contact avec le prescripteur.

L'utilisation de la **tadalafil** et du **vardénafil** chez les patients épileptiques est moins contesté que celle du sildénafil, cependant le risque est présent et doit être discuté avec le patient.

9. Traitements antiémétiques

a. Les sétrons

La famille des sétrons représente des antiémétiques antagonistes puissants et hautement sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique (24).

Les sétrons sont non recommandés chez le sujet épileptique à cause d'un potentiel épileptogène plus important que les autres anti-émétiques (22). Plusieurs cas relatés dans les articles scientifiques impliquant par exemple l'ondansétron étayent ce fait. Les sétrons sont source de convulsions iatrogènes signalées chez trois patients. Aucune anomalie lors des EEG ou des IRM n'ont été constatée et l'absence de récurrences après l'arrêt du traitement a mené à une conclusion iatrogène imputée à l'injection de l'ondansétron.

Les études réalisées sur l'animal mettent en évidence que l'ondansétron a des effets pro-convulsivants et anti-convulsivants (123).

b. Le dompéridone

Le dompéridone est un inhibiteur des récepteurs dopaminergique périphériques indiqué dans la prise en charge des nausées et des vomissements (24).

Certaines crises liées à son administration à forte dose sont présentées dans les écrits sur le sujet. Les analyses abordent la médiation de crise corrélée de manière directe à l'inhibition des récepteurs dopaminergiques au niveau du nerf vague (124).

c. Adaptation de la dispensation des antiémétiques chez le patient épileptique

Si une molécule de la famille des sétrons est prescrite à un patient atteint d'épilepsie, d'autres alternatives comme le **dompéridone** à **faible dose** sont recommandées afin d'ajuster l'ordonnance avec le prescripteur.

10. Traitements cardiologiques

La comorbidité entre l'épilepsie et les pathologies cardiaques est fréquente (125). Selon la littérature, l'épilepsie et l'arythmie cardiaque pourraient avoir un fond commun. Il est alors suggéré que les médicaments anti-arythmiques peuvent affecter les phénomènes de convulsion ou interagir avec les molécules anti-épileptiques (126).

a. Antiarythmiques

Les antiarythmiques de classe I ont des effets anti-convulsivants mis en évidence dans de nombreuses d'études, par exemple la phénytoïne, qui est un anti-épileptique même si son administration compte quelques risques (126). Certains antiarythmiques de classe I comme le flécaïnide sont à risque de convulsions (22), notamment en cas de surdosage (127).

Les bêta-bloquants sont des antiarythmiques de classe II, un bon nombre de ces molécules est considéré comme ayant des propriétés anti-convulsivantes. On remarque que le propranolol, le métoprolol, le pindolol ainsi que le timolol ont des effets bénéfiques sur différents types de crises d'épilepsie chez l'animal et l'humain. Même dans le cadre d'induction volontaire par l'utilisation de molécules pro-convulsivantes comme le pentylenetetrazole (126).

Le propranolol présente un effet biphasique, étant pro-convulsivant à fortes doses chez l'animal et l'humain après des administrations intraveineuses (125). Il est aussi impliqué dans des crises d'épilepsie d'étiologie métabolique telles que les hypoglycémies convulsives (24).

Aux doses thérapeutiques la plupart des antiarythmiques semblent avoir des propriétés intéressantes dans le traitement des crises convulsives. On note qu'en cas de surdosage cet effet peut être inverse et provoquer des crises.

d. Adaptation de la dispensation des antiarythmiques chez le patient épileptique

Dû aux faibles nombres de cas et à l'importance clinique de l'administration de certains traitements cardiologiques, il n'est pas obligatoire d'adapter la dispensation si le patient est stabilisé depuis longtemps.

En cas d'initiation de traitement, le patient doit être informé des mesures à prendre en cas de crise induite par le médicament. Il est nécessaire d'insister sur l'observance des patients sujets aux deux pathologies (126). Le prescripteur peut être contacté pour les sujets épileptiques à risque de surdosage comme les personnes âgées ou les patients insuffisants rénaux.

Les bêta-bloquants tels que le **bisoprolol**, le **métoprolol**, le **pindolol** et le **timolol** semblent plus adaptés chez le sujet épileptique. Le **propranolol** reste à utiliser avec **prudence** surtout chez les sujets à risque de surdosage ou d'hypoglycémie (24).

e. Anti-hypertenseurs

La clonidine est un antihypertenseur d'action centrale. Elle agit comme agoniste partiel au niveau des récepteurs alpha-2 centraux (24).

Les preuves concernant les crises symptomatiques de la prise de clonidine reposent essentiellement sur les analyses de modèles expérimentaux ou de patients, la clonidine détient des propriétés pro-convulsivantes à fortes doses (125).

Les diurétiques sont perçus comme responsables d'une réduction du seuil épileptogène par le biais d'un effet hyponatrémiant (22).

D'un point de vue littéraire, leur effet épileptogène ne fait pas l'objet d'étude ou de signalement pour le moment (128). Au contraire, certains articles évoquent un potentiel protecteur sur les crises convulsives (125).

11. Traitements hormonaux

L'oestrogène, contrairement à la progestérone, est considérée comme pro-convulsivante. Ses propriétés ont été analysées par le biais d'études animales et humaines. On note d'ailleurs que le cycle menstruel peut être à l'origine d'un abaissement du seuil épileptogène lié à ces variations hormonales. Il est nécessaire que l'équilibre entre l'oestrogène, pro-convulsivant et la progestérone, anti-convulsivante soit respecté, les traitements hormonaux, par exemple les pilules contraceptives sont à prendre avec précaution (129).

Certaines hormones administrées dans le traitement de la dysphorie de genre telles que la 17 β -estradiol sont contre-indiquées chez le sujet épileptique en raison de leur potentiel pro-convulsivant (130).

La noradrénaline est une hormone utilisée en urgence dans le traitement de l'état de choc afin de restaurer la pression artérielle. Son potentiel anti-convulsivant a déjà été démontré (131). Un nombre important d'études de population a démontré que la noradrénaline agit comme modulateur endogène des crises d'épilepsie par le biais de différents systèmes. Cette modulation peut générer une vulnérabilité plus importante aux crises d'épilepsie. La réponse à la noradrénaline peut être instable pour le sujet épileptique (132).

En raison du faible nombre de signalements, il n'est pas obligatoire d'adapter la dispensation. Le patient doit être informé de la nécessité de contacter un professionnel de santé en cas de crises associées à la prise du médicament.

En ce qui concerne le traitement de l'**état de choc**, la balance bénéfice risque est en faveur de l'administration de la noradrénaline, le **traitement ne doit pas être modifié**.

12. Traitements anti-cancéreux

Les rapports de molécules induisant des crises d'épilepsie nous informent que les traitements anticancéreux tels que le **chlorambucil**, le **busulfan** et l'**ifosfamide** sont à l'origine de convulsions (22).

a. Les agents alkylants et apparentés

Le chlorambucil est un médicament de la classe des agents alkylants utilisé dans le traitement de certaines hémopathies malignes (24).

Au niveau littéraire, on retrouve des mentions associées à des surdosages et des doses thérapeutiques. Une incidence relativement élevée de crises induites par le chlorambucil chez les enfants atteints du syndrome néphrotique peut être due à une sensibilité accrue dans l'enfance ou à une pharmacocinétique altérée.

A propos des patients adultes, les doses élevées induisent des convulsions chez les patients ayant des antécédents épileptiques, les patients atteints d'épilepsie ont une sensibilité plus importante et souffrent de crises à posologie faible. A l'issue des convulsions, les EEG ont été analysées et révèlent des anomalies réversibles après arrêt du traitement (133,134).

Le busulfan est également un agent alkylant utilisé dans le traitement des cancers, notamment la leucémie (24).

Les signalements précis ne sont pas fréquemment documentés. Néanmoins, on observe plusieurs articles évaluant des molécules censées être utilisées en prophylaxie des crises induites par le busulfan. Ces études mettent en évidence le caractère épileptogène de la substance (135).

La cisplatine est un antinéoplasique cytostatique, son mécanisme d'action est similaire aux agents alkylants (24).

Cette molécule est impliquée dans de nombreux signalements. Elle est à l'origine de l'occurrence de plusieurs crises, en association avec du paclitaxel dans l'un des cas (136) ou en monothérapie, cet effet serait lié à son potentiel neurotoxique (137).

b. Méthotrexate

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique inhibant la réduction de ce dernier et la prolifération des cellules tissulaires. Il s'agit d'une thérapie utilisée à la fois comme anti-cancéreux et comme immunosuppresseurs dans les pathologies auto-immunes (24).

L'un des articles étudiés traite de l'encéphalopathie induite par le méthotrexate. Elle est suivie de plusieurs symptômes dont, dans les cas les plus graves, des crises d'épilepsie (138).

c. Adaptation de la dispensation des anticancéreux chez le patient épileptique

Les protocoles de traitement impliquant les anticancéreux étant précis, il est difficile de proposer une autre classe thérapeutique. Il est fondamental d'informer le patient qu'il doit éviter les facteurs de risque tels que l'alcool ou le manque de sommeil, et qu'il doit solliciter son médecin, le pharmacien ou un autre professionnel de santé en cas de crises inhabituelles pendant le traitement.

13. Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs

a. Immunothérapie

L'hydrochloroquine est une molécule immunomodulatrice utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (139) et du lupus érythémateux (140).

Dans la littérature, elle est présentée comme ayant induit des convulsions chez plusieurs patients (141). La prise de chloroquine par un sujet épileptique dans le cadre du COVID-19 s'est révélée à l'origine de crises (142). Les éléments apportés par la pharmacovigilance de Toulouse mettent également en évidence son potentiel épileptogène (22).

La ciclosporine est un immunosuppresseur utilisé chez les patients ayant subi une transplantation d'organe (24).

Elle est incriminée par plusieurs articles pour son effet pro-convulsivant lié à sa neurotoxicité (22). Il est important de préciser que son potentiel pro-épileptogène paraît plus important lors de traitement au long cours (47).

Les interférons sont des immunomodulateurs indiqués dans le traitement de plusieurs pathologies immunologiques (24). Ils sont reliés à certains événements iatrogènes dont des crises d'épilepsie (22).

Les protocoles d'immunothérapie sont étudiés de manière stricte, il est difficile de proposer une autre classe thérapeutique sans connaître précisément le dossier du patient. Un appel au prescripteur peut tout de même être effectué s'il s'agit d'une initiation de traitement ou si le patient possède un profil à risque.

b. Corticothérapie

Lorsque l'on se base sur les données du centre de pharmacovigilance de Toulouse, on observe que les corticoïdes représentent un risque pour les patients épileptiques (22). Cependant, les cas signalés sont faibles voire inexistant dans la littérature.

IV. AROMATHÉRAPIE

De nombreuses huiles essentielles ont une activité anti-convulsive reconnue et peuvent avoir des effets bénéfiques sur les sujets épileptiques. La citronnelle, la lavande, le clou de girofle, l'aneth et d'autres huiles essentielles ont des composants intéressants dans le traitement des crises. Cependant d'autres huiles essentielles sont connues pour posséder un pouvoir épileptogène et peuvent déclencher des crises chez les patients épileptiques et non-épileptiques (143).

Plusieurs rapports ou discussions ouvertes dans la littérature ont abordé la sécurité d'utilisation des huiles essentielles d'origine végétale en raison de leur potentiel épileptogène. Le manque de données publiées peut être à l'origine d'un manque de sensibilisation quant au risque associé à l'utilisation de ces huiles (144).

Une étude de la littérature montre que les huiles essentielles de plusieurs plantes utilisées en France sont de puissants convulsivants : l'eucalyptus, le fenouil, l'hysope, la menthe pouliot, le romarin, la sauge, le genévrier sabine, le cèdre, la camomille bleue, le thuya, le pin et l'armoise peuvent être à l'origine de convulsions. La raison serait leur teneur en cétones monoterpéniques hautement réactives, telles que le camphre, le pinocamphone, le thujone, la cinéole, le pulegone, le sabinyol acétate et le fenchone (145).

1. Eucalyptus et camphre

L'eucalyptus et le camphre sont présents dans de nombreux baumes et huiles en vente libre. Les huiles essentielles à base de ces plantes ont des propriétés pro-convulsives. Une étude réalisée sur l'analyse de 55 patients au cours de 4 ans, arrive à la conclusion que l'exposition à ces huiles est une cause pas assez reconnue de crise d'épilepsie (146).

L'huile essentielle d'eucalyptus est largement utilisée comme remède pour les maux courants notamment pour les rhumes ou les sinusites. Les crises ne sont pas imputées à l'huile essentielle comme une entité, les antécédents d'exposition sont rarement pris en compte après les premières crises. Or plusieurs signalements liés à différentes voies d'administration ont déjà été réalisés dans plusieurs hôpitaux (144).

On peut retrouver des cas notamment chez les enfants, il est donc recommandé de se renseigner sur les antécédents des patients avant chaque dispensation d'huile essentielle et d'éviter leur administration aux enfants vulnérables même par administration locale. En effet, on observe dans la littérature que les convulsions peuvent être induites par des administrations orales et locales (147,148).

L'huile essentielle de camphre est présentée dans la littérature comme ayant induit un abaissement du seuil épileptogène chez deux enfants après une administration par voie orale (148). Des récurrences de crises d'épilepsie chez un patient après 8 ans sans convulsions, causées par un mélange composé de camphre, ont aussi été documentées (149).

A l'échelle chimique, nous remarquons que le « 1,8-cinéole » est un composant présent dans l'eucalyptus et le camphre à l'origine de crises tonico-cloniques chez l'animal (150).

2. Romarin

Un mélange à base de romarin et de camphre a causé des convulsions chez un ancien épileptique comme cité précédemment (149).

L'huile essentielle de romarin est riche en 1,8-cinéole et en camphre, ces constituants déclenchent des réactions épileptiques secondaires chez l'humain (143,148).

3. Pin

L'huile essentielle de pin peut induire des crises d'épilepsie. L'association des constituants de plusieurs huiles essentielles dont celle de pin s'est révélée à l'origine de convulsion.

Dans un rapport, on observe un cas de convulsions impliquant un bain dans diverses huiles essentielles en quantité inconnue d'eucalyptus, de pin et de thym. L'enfant ayant pris le bain, a connu des crises réfractaires aux anti-épileptiques pendant plusieurs jours. En conséquence, le patient a développé un état de mal épileptique à long terme et un retard de développement pendant au moins 4 ans après l'événement.

La térébenthine est utilisée sous forme d'huile essentielle dans le traitement des rhumes. Les crises peuvent être associées à sa teneur variable en terpènes (143,145).

4. Fenouil

La littérature présente l'huile essentielle de fenouil comme à l'origine d'une réduction du seuil épileptogène (145). À ce jour, le seul rapport documenté de crises tonico-cloniques liées à cette huile concerne l'ingestion de gâteaux en contenant une quantité indéterminée (151).

Sur le plan chimique, le fenouil est riche en anéthole, composé considéré comme neuroprotecteur et anti-convulsivant lors des études sur l'animal (152). Son potentiel épileptogène est probablement lié à un autre de ses constituants comme le fenchone (145).

5. Hysope

Les données documentées relatives à l'administration d'huile d'hysope sont associées à son effet pro-convulsivant chez l'animal et l'humain. On note plusieurs cas de crises engendrées par l'huile essentielle d'hysope.

Ses constituants, le cinéole, commun à l'eucalyptus et au camphre, et le pinocamphone sont connus pour réduire le seuil épileptogène. Ces composants pourraient être à l'origine des crises (145,153).

6. Menthe pouliot

La menthe pouliot sous forme d'huile essentielle peut s'avérer épileptogène. Le cas de plusieurs enfants ayant subi des convulsions après son ingestion sous forme de thé a été signalé dans la littérature.

A l'échelle chimique on remarque que c'est sa teneur en pulégone et en menthofurane qui provoquerait des effets épileptiques, en particulier chez les nourrissons (154,155).

7. Sauge

L'abaissement du seuil épileptogène peut être un effet secondaire de l'administration d'huile essentielle de sauge. Lors d'études menées sur l'animal, l'apparition de convulsions a été observée (153).

L'ingestion de faibles doses d'huile essentielle de sauge a causé des convulsions chez l'Homme, notamment chez les enfants (145,156). Les adultes sont également exposés à ce risque, on retrouve plusieurs cas de convulsion après ingestion de sauge dans un but thérapeutique. L'EEG est cependant resté normal à l'issue des crises pour chacun des cas (145).

Le thuyone est le principal composant chimique de l'huile essentielle de sauge, elle contient également du 1,8- cinéole ainsi que du camphre en importante quantité. Il s'agit de molécules étant toutes à l'origine de crises tonico-cloniques. Des études toxicologiques sur l'alpha-thuyone et le bêta-thuyone ont révélé de manière précise son potentiel pro-convulsivant et mortel chez la souris (145,150,157).

8. Cèdre

L'huile essentielle de cèdre cause des crises tonico-cloniques chez l'homme. Certains signalements impliquent l'ingestion, en parallèle, d'autres huiles essentielles comme celle de sauge, thuya et d'hysope (153). L'huile de cèdre est riche en thuyone, agent connu pour engendrer des convulsions, parfois même lorsqu'il est administré localement (145,153).

9. Thuya

Tout comme les huiles essentielles de sauge et de cèdre citées précédemment, l'huile de thuya est composée en grande quantité de thuyone pouvant occasionner des crises d'épilepsie (145,153).

Les données rapportées concernant l'administration d'huile de thuya sont associées à un effet pro-convulsivant chez l'homme. On peut retrouver dans la littérature scientifique le cas d'un enfant de 7 mois ayant subi des crises convulsives suite à une exposition topique à l'huile essentielle de thuya. Il n'y a néanmoins pas de modifications d'EEG liées à ces convulsions et les crises se sont arrêtées après la suspension de l'huile essentielle (158).

10. Camomille bleue et genévrier sabine

L'utilisation d'huile essentielle de camomille bleue ou tanaïs et de sabine en quantité toxique comme dans l'interruption de grossesse est susceptible d'être compliquée par des manifestations épileptiques sévères. Leur teneur en thuyone et en camphre explique aisément ses effets pro-convulsivants. Elles contiennent également respectivement du cinéole et du sabinyl acétate, molécules ayant un fort potentiel épileptogène (145).

11. Armoise

L'huile essentielle d'armoise a un potentiel neurotoxique et pro-convulsivant en raison de sa composition. En effet, les molécules d'absinthe ont une teneur importante en thuyone, citée précédemment pour son potentiel épileptogène (159).

Cette molécule est à l'origine de plusieurs cas de neurotoxicité impliquant des convulsions, de façon plus marquée en traitement sur le long terme (145).

12. Conclusion

Une part considérable des cas de convulsions cités précédemment concerne des enfants. Les huiles essentielles sont à prendre avec précaution chez l'enfant sous toutes formes d'administration, même locales, en inhalation ou en diffusion.

Les huiles essentielles d'**eucalyptus**, de **camphre** et de **menthol** particulièrement ne sont pas à administrer avant **3 ans**. Par ailleurs, les huiles essentielles sont à éviter avant **6 ans** pour la plupart et proscrites chez le nourrisson.

Ces huiles essentielles sont à **proscrire** chez le patient **épileptique**, d'où la nécessité de questionner le patient sur ses antécédents lors de la dispensation et de préciser aux autres patients d'être vigilant lors de l'utilisation de ces huiles essentielles si un sujet épileptique risque d'être exposé. La majorité d'entre elles relève uniquement du **monopole pharmaceutique** de par leur rapport bénéfice/risque négatif (196).

V. PHYTOTHÉRAPIE

Les plantes sont depuis longtemps reconnues comme une réserve importante de composés pharmaceutiques actifs pour la découverte de médicaments, et leurs molécules naturelles constituent une classe majeure d'agents thérapeutiques (160). Or la disponibilité et l'utilisation généralisée de la phytothérapie augmentent le risque d'effets indésirables dans la population épileptique.

Les articles étudiés suggèrent que les plantes suivantes : les plantes stimulantes à base l'éphédrine et de caféine, le ginkgo, le ginseng, le millepertuis, l'onagre, la bourrache et les plantes riches en huiles essentielles comme l'eucalyptus, le camphre et la sauge contiennent des composés épileptogènes. Contrairement aux plantes relaxantes comme la valériane, la passiflore ou la camomille qui auraient des propriétés anti-épileptiques (161).

1. Bourrache

La bourrache ou *Borago officinalis* a la réputation empirique de traiter la dépression, la fièvre et la toux. Elle peut également être indiquée pour ses propriétés diurétiques, anti-inflammatoires, réparatrices sur le cortex surrénalien et dans le traitement de la peau sèche (162,163).

La bourrache est source de certains acides gras comme l'acide gamma-linolénique de la famille des oméga-6, connu pour abaisser le seuil de crise (162). Paradoxalement certaines études sur le rat affirment le contraire et parlent d'effets anti-convulsivants (164–166).

On reporte tout de même le cas d'une patiente sans antécédents admise à l'hôpital pour l'occurrence d'une crise d'épilepsie survenue après l'ingestion d'huile de graine de bourrache (167).

2. Onagre

L'Onagre ou *Oenothera biennis* est une plante populaire dans le traitement du syndrome prémenstruel mais aussi dans la prise en charge des neuropathies diabétiques ou de la sclérose en plaque bien que les résultats des études soient paradoxaux (162).

Le Formulaire National Britannique stipule dans sa 51^{ème} édition que l'huile d'onagre est à utiliser avec prudence chez les patients épileptiques même lors des administrations topiques bien que le danger soit moins probable (168).

A l'échelle chimique, tout comme la bourrache, l'onagre est composée d'acides gras tels que l'oméga-6 acide gamma-linolénique, acide gras impliqué dans l'abaissement du seuil épileptogène selon certaines études (162).

Une étude menée sur 23 sujets atteints de schizophrénie indique que trois d'entre eux ont développé des convulsions. L'un d'entre eux avec un placebo, les deux autres suite à l'ingestion d'huile d'onagre (169). Nous notons toutefois que cet effet est controversé et que d'autres études abordent un effet bénéfique sur les crises induites chez le rat (164–166).

3. Plantes améliorant les fonctions cognitives

a. Ginkgo

Le Ginkgo biloba a la réputation d'améliorer les fonctions cognitives, principalement la mémoire. A l'échelle chimique, les constituants actifs du ginkgo sont les glycosides flavonoïdes et les lactones terpéniques (161,162).

La pharmacovigilance des États-unis répertorie actuellement sept cas de crises chez des personnes prenant du ginkgo, signalés par les médecins. Les produits incriminés sont tous de fabricants différents et contenaient plusieurs composants dont du ginkgo ou de l'extrait de ginkgo. Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer si le ginkgo était imputable dans ces cas. En effet, la base de données ne donne pas de détails concernant le dosage, les antécédents de crises ou si elles ont été aggravées par la prise de ginkgo (170).

L'exposition d'un cas de convulsions généralisées chez une femme de 36 ans sans antécédents suite à la prise d'une quantité importante de noix de ginkgo a permis de mettre en évidence le caractère neurotoxique des éléments présents dans la noix (162,171).

Une étude électrophysiologique a montré que l'extrait de ginkgo provoque, chez l'homme, une augmentation de l'activité alpha et une diminution de l'activité delta et thêta sur l'EEG, caractéristiques d'un effet "activateur cognitif" (172).

b. Ginseng

Le ginseng fait généralement référence à deux espèces de plantes, le ginseng asiatique *Panax ginseng* et le ginseng américain *Panax quinquefolius*. Le ginseng est utilisé dans diverses indications, en particulier la perte de mémoire (161).

Les principaux constituants actifs du ginseng appartiennent à une classe de produits chimiques appelés ginsénosides (173). Les ginsénosides ont des effets excitateurs et pro-épileptogènes sur le système nerveux central par le biais de l'augmentation des corticostéroïdes, le ginseng est à éviter chez les personnes souffrant de troubles convulsifs (174–176).

4. Plantes stimulantes

Les stimulants à base de plantes contenant de l'éphédrine et de la caféine comme le cacao, le café, le thé, le maté, le guarana et le kola peuvent exacerber les crises chez les personnes atteintes d'épilepsie, en particulier lorsqu'elles sont prises en combinaison (161).

a. Éphédrine

L'éphédrine est une substance stimulante présente dans de nombreuses espèces d'éphédras ou de *ma huang*. Ces espèces contiennent également d'autres alcaloïdes apparentés comme la pseudoéphédrine, la méthyléphédrine et la norpseudoéphédrine (177).

Une analyse basée sur les données de l'agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux a permis de relever plusieurs cas de convulsions temporaires associées à l'ingestion d'éphédrine. Aucun antécédent apparent de crises n'a été signalé pour ces cas, mais l'éphédrine a été prise en combinaison avec d'autres stimulants comme de la caféine ou le chlorhydrate de phénylpropanolamine. Le nombre de crises en comparaison à la population générale est restreint mais souligne un risque pour les personnes atteintes d'épilepsie (178).

b. Caféine

La caféine est l'un des stimulants les plus consommés au monde, elle est notamment présente dans le café *Coffea arabica* et *Coffea robusta*, le thé *Camellia sinensis*, le cacao *Theobroma cacao*, le cola ou kola *Cola acuminata* et *Cola nitida*, le maté *Ilex paraguariensis*, le guarana *Paulinia cupana* et le thé *Camellia sinensis* (161).

D'un point de vue chimique, ces plantes stimulantes composées de caféine sont également composées de théophylline et théobromine. Aux doses habituellement consommées, la caféine stimule le système nerveux en bloquant les récepteurs de l'adénosine, ce qui favorise la libération de neurotransmetteurs excitateurs et engendre un effet stimulant net (161,179).

De nombreuses spécialités comprenant des combinaisons d'herbes sont disponibles sur le marché. Elles sont composées de caféine associée à un ou plusieurs autres stimulants, tels que l'éphédrine, créant la possibilité d'effets additifs ou synergiques (161,180).

La caféine est connue dans la littérature pour son utilisation dans la prolongation des crises induites par la thérapie électroconvulsive, il s'agit d'un traitement consistant en la stimulation électrique du cerveau chez les patients souffrant de dépression sévère (181). Cependant les signalements de crises induites par la caféine sont anecdotiques et non contrôlés (161,182).

Les études réalisées chez l'animal montrent que la caféine et la théophylline ont des effets de pro-convulsivants chez les rats après administration d'acide kainique ou de Metrazol (183).

5. Plantes à base d'huile essentielle

a. Eucalyptus

Comme énoncé dans la partie sur **l'aromathérapie**, nous savons que l'eucalyptus possède un composé épiléptogène appelé le "1-8 cinéole" (150).

Cette plante est riche en huiles essentielles et son effet pro-convulsivant est directement lié à la présence de ces huiles. Or, une quantité non négligeable de baume et d'huile disponible sans ordonnance est composée d'eucalyptus (146).

Nous rappelons que cette huile essentielle n'est pas à administrer avant l'âge de 3 ans et qu'elle est à déconseiller au patient épileptique lors d'un éventuel conseil. Il est également important de préconiser aux patients non atteints d'épilepsie d'être vigilant lors de l'utilisation des huiles essentielles si un sujet épileptique risque d'être exposé.

b. Sauge

Comme formulé dans la partie sur **l'aromathérapie**, l'abaissement du seuil épiléptogène est un effet secondaire potentiel suivant l'exposition à de l'huile essentielle de sauge.

Le principal composant de l'huile essentielle de sauge se nomme le thuyone. De plus, elle comporte du 1,8- cinéole et du camphre en grande quantité. Ces molécules sont toutes associées à convulsions (150,184).

Il est important de noter que les huiles essentielles de manière générale sont non recommandées chez l'enfant de moins de 6 ans. Certaines sont contre-indiquées chez les patients épileptiques, l'entourage du patient doit également être prévenu pour éviter les expositions accidentelles.

6. Anis étoilé

L'anis étoilé chinoise est une épice utilisée pour les coliques infantiles et autres troubles intestinaux, interdite en France en 2001 et réintroduite en 2007 (185).

Le cas de deux nouveaux nés dont un de quatre semaines a été signalé pour des convulsions ainsi que des secousses myocloniques après avoir été nourri avec un mélange à base d'anis étoilé la veille pour traiter des coliques (186,187).

L'anis étoilé chinoise ou badiane chinoise *Illicium verum* peut être contaminée par l'anis étoilé japonaise *Illicium anisatum* ou d'autres espèces d'*Illicium*. L'ingestion d'épices contaminées par l'anis étoilé japonaise peut provoquer des convulsions (188).

7. Absinthe

L'absinthe ou *Artemisia absinthium* est une plante traditionnellement utilisée pour stimuler l'appétit (189), dont la commercialisation est interdite en France depuis 1915 (190).

Le thuyone est l'un des composants de l'absinthe, il s'agit d'un terpène qui peut provoquer plusieurs symptômes comme de l'agitation, des convulsions s'apparentant à l'épilepsie et des lésions cérébrales permanentes (145,159). Son utilisation est contre-indiquée chez les épileptiques (189).

8. Conclusion

La phytothérapie constitue un risque pour le sujet atteint d'épilepsie, surtout lorsqu'elle est prise en automédication. Lorsqu'un patient épileptique se présente au comptoir, il est nécessaire avant tout de le conseiller sur les plantes qui peuvent lui être administrées.

Certaines espèces peuvent être délivrées en vente libre en herboristerie sans conseils associés, le patient doit donc être mis en garde sur les espèces qui peuvent représenter un danger.

En vue de conseiller le patient de manière adaptée, nous pouvons établir une substitution aux plantes déconseillées chez les patients souffrant d'épilepsie.

- Dans le traitement de la peau sèche, le pharmacien peut préconiser un traitement par avoine ou aloé vera (163).
- Les règles douloureuses et symptômes de la ménopause peuvent être soignés respectivement par l'actée à grappes noires ou l'achillée millefeuille dont l'administration ne constitue pas un risque pour le sujet épileptique (191).
- Dans la prise en charge de l'excès de stress et l'amélioration des fonctions cognitives, le pharmacien peut proposer le passiflore, la rhodiole ou l'éléuthérocoque (192).
- Les plantes stimulantes à base de caféine sont substituables par l'éléuthérocoque qui peut également être administré pour stimuler l'appétit (193).

VI. FACTEURS NON IATROGÈNES

Les facteurs déclenchant une crise d'épilepsie ne sont pas uniquement liés à la prise de substances pro-convulsivantes. Le patient est amené à subir plus ou moins de crises en fonction de multiples paramètres que le pharmacien se doit de connaître pour conseiller au mieux le patient dans ses habitudes quotidiennes.

Les causes courantes d'abaissement du seuil épileptogène englobent la modification de certains facteurs sensibilisant le sujet comme le rythme du sommeil, l'ingestion d'alcool, le stress ou dans certains cas, l'exposition à des sources lumineuses clignotantes (8).

1. Hygiène de vie

a. Sommeil

Un sommeil réparateur et rythmé par des horaires d'endormissement et de réveil réguliers est un élément fondamental de l'hygiène de vie chez les personnes épileptiques. La régularité est un point important, car les nuits trop courtes comme les horaires de coucher et de lever irréguliers augmentent le risque de survenue de crises.

Le respect de cette recommandation est souvent relatif dans la pratique quotidienne, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes. Lorsque l'heure d'endormissement est tardive et que les contraintes professionnelles le permettent, il est conseillé au patient de retarder son réveil afin de maintenir une durée de sommeil constante et de préserver l'équilibre (8).

Les besoins de sommeil diffèrent en fonction des individus et de l'âge. En moyenne, un adulte dort entre sept et huit heures par nuit mais il existe des courts dormeurs qui se sentent en forme en dormant moins de sept heures et des longs dormeurs qui ont besoin de nuits plus longues (194).

Pour maintenir un sommeil de qualité, le patient est invité à éviter toutes sources de stress physique ou psychique. La mise en relation du patient avec un psychologue, un psychiatre ou tout autre professionnel pouvant l'accompagner peut être assurée par le pharmacien.

Certaines personnes épileptiques peuvent présenter des crises durant le sommeil, parfois exclusivement nocturnes. Lorsqu'elles dorment seules, ces crises peuvent passer inaperçues. Les seuls signes visibles au réveil peuvent alors être des courbatures, d'éventuelles traces d'émission d'urine et de morsure de la langue (8).

b. Habitudes alimentaires

L'alimentation d'un patient doit être régulière et équilibrée de façon générale, d'autant plus si les médicaments sont absorbés au cours du repas. La quantité et la nature des liquides ingérés doivent être raisonnables.

L'eau plate est la boisson recommandée, car le lait peut interférer avec l'absorption de certains médicaments. Tandis que les boissons gazeuses, les jus de fruits ou les boissons acides accélèrent la vidange gastrique et peuvent altérer l'efficacité de certains principes actifs.

Dans le cas particulier de l'épilepsie, aucun régime alimentaire particulier n'est nécessaire. La consommation régulière de boissons alcoolisées est formellement déconseillée. Elle peut perturber les mécanismes biochimiques du cerveau et être à l'origine d'interactions déconseillées avec le traitement. Toutefois, en pratique, une abstinence totale ne semble pas toujours indispensable. Les autres substances excitantes telles que le café, le thé et le tabac sont également à éviter (8).

2. Santé mentale

Comme suggéré à plusieurs reprises dans la partie dédiée aux traitements antidépresseurs, anxiolytiques et antipsychotiques, la comorbidité entre l'épilepsie et certaines pathologies d'ordre psychiatrique est importante (48,68). L'épilepsie est couramment associée à la dépression, l'anxiété, la psychose, aux troubles de l'attention et obsessionnel, aux traits de personnalité agressifs et dans certains contextes au suicide.

L'anxiété dans l'épilepsie peut se manifester par un trouble anxieux généralisé, un trouble de panique, des phobies, un trouble obsessionnel-compulsif et un trouble de stress-post traumatique. Certaines personnes développent une anxiété anticipatoire de crise en public pouvant aller jusqu'à l'agoraphobie (64).

Ceci a un impact significatif sur la gestion médicale et la qualité de vie du patient. La proposition de substances appropriées et l'élaboration de conseils font partie du rôle du pharmacien. L'écoute et la mise en relation du patient avec les professionnels adaptés sont également des points notables dans la prise en charge de ce dernier.

3. Ecrans

a. Epilepsie photosensible

La télévision, les ordinateurs, les portables et les écrans de jeux vidéo sont supportés chez la plupart des épileptiques. En cas d'épilepsies photosensibles, certaines précautions simples permettent de minimiser les risques.

Les écrans peuvent déclencher des crises chez certains individus, cela reste relativement rare. Il peut s'agir d'une crise accidentelle et isolée, survenant chez une personne fatiguée après une exposition prolongée aux écrans. Le plus souvent, l'individu présente une épilepsie photosensible et l'exposition aux écrans révèle une prédisposition préexistante.

L'épilepsie photosensible est relativement rare. Elle est diagnostiquée par le neurologue à l'aide d'une stimulation lumineuse intermittente ou SLI, réalisée durant l'électroencéphalogramme. On peut alors observer l'apparition d'anomalies sur le tracé qui n'étaient auparavant pas décelables sur un enregistrement simple.

Parfois, ces anomalies deviennent si rapprochées et intenses que, si la stimulation n'est pas interrompue, elle peut déclencher une crise d'épilepsie, ce qu'il faut absolument prendre soin d'éviter.

Lorsque les fréquences de ces appareils se rapprochent de celles qui sont utilisées pour la stimulation lumineuse intermittente, soit environ 20 à 25 éclairs par seconde, ce phénomène peut se produire lors de l'utilisation d'un écran d'ordinateur, de téléphone ou de télévision (8).

b. Conseils

La compréhension de ce mécanisme permet une formulation simple à l'intention des patients. Lorsqu'un épileptique utilise un écran, il doit se tenir le plus loin possible de celui-ci, dans une pièce suffisamment éclairée afin de réduire le contraste entre la luminosité de l'écran et l'environnement. De plus, il est nécessaire de faire des pauses toutes les trente minutes et d'éviter l'utilisation des écrans pendant plus de deux heures consécutives ou en état de fatigue.

Toute fréquence lumineuse susceptible d'incommoder une personne atteinte d'épilepsie et de déclencher une crise doit être évitée. Parmi les sources à risque figurent notamment les éclairages psychédéliques dans les boîtes de nuit, les effets stroboscopiques présents dans certains films ou séries, les clignotements de certains écrans au démarrage ou à l'extinction, ainsi que les trajets en voiture ou en train dans des zones boisées au lever ou au coucher du soleil, lorsque la lumière intense est rythmée par le passage des troncs d'arbres. Ces situations, le plus souvent transitoires, peuvent être évitées en portant des lunettes de soleil, en fermant ou masquant un œil au moment critique (8).

4. Activité sportive

La pratique régulière d'une activité sportive est vivement recommandée. Les risques d'accidents ne sont pas significativement plus élevés que dans la population générale. Le choix du sport doit tenir compte des préférences de la personne, de ses capacités physiques et mentales ainsi que des risques que l'activité comporte.

Bien que le sport ne soit généralement pas un facteur déclencheur de crises, certaines activités sportives peuvent représenter un danger pour la personne épileptique elle-même ainsi que pour les autres, en particulier lorsque l'épilepsie est mal contrôlée. Les interdictions doivent être limitées aux activités présentant un risque vital en cas de crise. Nous notons par exemple, la plongée sous-marine, la planche à voile, l'alpinisme, les sports aériens comme le deltaplane, le parachutisme ou l'aviation mais aussi l'équitation et les sports mécaniques comme l'automobile ou la moto.

En ce qui concerne la baignade, elle peut être autorisée en eau peu profonde, lorsque les crises sont bien maîtrisées et à condition que le sujet soit accompagné. Il est important qu'un individu épileptique ne se baigne jamais seul et qu'il prévienne du risque les personnes qui l'accompagnent. La noyade reste la principale cause de décès accidentel des épileptiques, loin devant les accidents de la circulation ou de travail (8,196).

VII. ETUDE

1. Introduction

Afin de mettre en évidence la position du pharmacien dans la prise en charge du patient épileptique, nous mettons à la disposition de 30 pharmaciens d'officine un questionnaire sur différents aspects de l'encadrement de la pathologie.

L'étude est basée sur l'évaluation de trois dimensions de la prise en charge, plus précisément, les connaissances théoriques sur les facteurs déclenchant une crise, les compétences pratiques qui découlent de ces connaissances et le point de vue qu'a le pharmacien sur son rôle au sein de l'accompagnement des patients épileptiques.

2. Résultats

La première question posée permet de déterminer si tous les pharmaciens interrogés sont au contact de patients souffrant d'épilepsie dans leur pratique quotidienne. On observe alors que la globalité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire est confrontée à cette pathologie.

a. Connaissances

Dans un premier temps l'accent est mis sur les connaissances théoriques du pharmacien, il est crucial que ce dernier connaisse les molécules à risque afin d'être en mesure de les dispenser ou de s'abstenir en fonction du contexte.

Deux questions ouvertes ont été posées aux participants pour connaître les molécules qu'ils jugent à risque d'événements épileptiques. Les classes les plus fréquemment citées sont les antalgiques de paliers II en insistant sur le tramadol, les antibiotiques, les antidépresseurs notamment tricycliques et les neuroleptiques. Quelques réponses sont plus précises mais sont généralement vagues, mettant davantage l'accent sur les classes que sur les molécules.

Quant aux huiles essentielles, les réponses comportent la menthe poivrée, le romarin, l'eucalyptus et la sauge. On retrouve plus anecdotiquement la lavande, l'anis, le fenouil et le camphre dans les résultats. On peut donc observer que les réponses comportent fréquemment trois à quatre huiles essentielles sur les douze incriminées, cependant la majorité des pharmaciens participants déconseille toutes les huiles essentielles aux patients épileptiques.

Un cas pratique est exposé par la suite pour examiner les compétences pratiques du pharmacien d'officine. Ce cas inclut une ordonnance dentaire qui présente un traitement par tramadol, amoxicilline, eludrilperio et paracétamol.

- Près de 25% des réponses proposent une délivrance classique, en précisant que le patient doit être stabilisé dans 11% des cas.
- Un tiers des pharmaciens émet l'idée que le traitement par tramadol est problématique mais ne souligne pas l'intention de contacter le prescripteur et évoque davantage un échange avec le patient.
- On observe que 43 % préconisent un appel au prescripteur à cause de la présence de tramadol. Une faible quantité précise le potentiel de l'amoxicilline et de l'eludril.

b. Conseils

Le conseil est une dimension centrale dans l'accompagnement des patients épileptiques selon près de la moitié des pharmaciens interrogés; dans cette partie on s'intéresse à la manière dont le pharmacien d'officine adapte son conseil quand il se trouve face à un patient atteint d'épilepsie.

On demande tout d'abord aux pharmaciens ce qu'ils conseilleraient à un patient atteint d'épilepsie se présentant au comptoir avec des maux de tête peu intenses et sans fièvre. Dans ce cas, seul le paracétamol est recommandé pour le sujet épileptique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS sont à dispenser avec précaution à cause d'une éventuelle interaction avec certains traitements dont le traitement anti-épileptique.

On remarque que l'intégralité des conseils intègre le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS font partie de 11% d'entre eux. La menthe poivrée et la caféine ne sont conseillées par aucun des pharmaciens participants. D'autre part, plus d'un tiers spécifie adresser le patient à son médecin traitant pour éviter de dispenser une molécule inadaptée.

La seconde question de cette partie aborde les substances autorisées dans le cadre des maux de gorge chez un patient épileptique. L'Homéovox est la seule substance sans risque que le pharmacien peut conseiller au patient.

Plusieurs substances sont proposées dans le questionnaire. On note que la lysopaïne et l'homéovox sont les molécules les plus conseillées, représentant respectivement 78,6% et 67,9% des choix. Le strepsil est intégré dans la moitié des conseils. En revanche, l'angispray (28,6%) et le pulmoll (3,6%) ne sont pas considérés comme des produits à favoriser.

Les propositions ultérieures s'adressent aux produits à privilégier chez un patient épileptique désirant un produit pour se déboucher le nez. Dans ce contexte, on préconise un spray à base d'eau de mer ou du sérum physiologique.

Les sprays à base d'eau et de mer et le sérum physiologique sont recommandés dans près de la totalité des réponses. Le necyrane® est conseillé par deux pharmaciens participants. Les autres substances telles que la perubore®, le vicks® ne sont adoptées par aucun pharmacien dans le cadre du questionnaire.

c. Prise en charge

Pour terminer l'enquête, on souhaite déterminer comment le pharmacien se positionne face à la prise en charge du patient épileptique et quels angles lui paraissent majeurs.

On s'interroge au préalable sur la façon dont le pharmacien d'officine appréhende l'ordonnance d'un sujet épileptique, trois cas de figures sont alors proposés.

- Le pharmacien considère que les prescripteurs connaissent l'entièreté des molécules à risque et délivre l'ordonnance telle quelle dans 13% des réponses.
- La dispensation est assurée à l'aide des connaissances du pharmacien mais aucune recherche supplémentaire n'est effectuée pour 47% des pharmaciens.
- Des recherches plus approfondies sur le profil de chaque molécule sont réalisées à l'aide de sources externes par 40% des pharmaciens ayant répondu.

On notifie que 80% des participants au test disent ne pas se sentir à l'aise dans le conseil du patient atteint d'épilepsie au comptoir.

Lorsque l'on demande aux pharmaciens participants quelle est la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient épileptique, les réponses sont plutôt dichotomiques. En effet, une partie met en avant le conseil, l'écoute et l'explication du traitement tandis que l'autre moitié priorise dans sa réponse la prévention d'événements indésirables ou d'erreurs de dispensation.

La totalité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire exprime de l'intérêt pour une formation sur les médicaments et l'épilepsie et insiste sur le manque d'enseignements détaillés à ce sujet.

3. Discussions

Les connaissances du pharmacien d'officine dans les traitements à éviter chez les patients épileptiques sont solides dans la sphère des médicaments faisant l'objet de prescription régulière bien que peu précises. Le danger induit par l'administration de traitements complémentaires comme les huiles essentielles est souvent sous-estimé.

Les conseils semblent être maîtrisés de façon inégale par le pharmacien d'officine, celui-ci paraît prudent dans la dispensation de produit au comptoir et enclin à adresser le patient à un autre professionnel de santé en cas de doute.

Les pharmaciens d'officine manifestent le désir d'approfondir leurs connaissances sur l'iatrogénie et l'épilepsie et souhaiteraient bénéficier d'une formation approfondie sur ce sujet.

La prise en charge globale du patient épileptique est un élément trouble pour le pharmacien d'officine. En effet, beaucoup reconnaissent le rôle majeur du pharmacien dans les différentes perspectives d'encadrement du patient épileptique mais admettent ne pas se sentir à l'aise face à la gestion des différents risques associés à l'épilepsie.

Les approches concernant la gestion de ce risque sont diverses, certains pharmaciens estiment que la responsabilité appartient au prescripteur et se limite à une dispensation classique. A l'inverse, la majorité considère qu'elle a un rôle dans la sécurisation de la dispensation de l'ordonnance et s'aide de ses connaissances ou de sources supplémentaires pour examiner les prescriptions.

Lors de cette vérification, le pharmacien peut être amené à repérer des molécules controversées, dans ce cas, un appel au prescripteur est recommandé. Cependant, les participants au questionnaire ne semblent pas tous avoir ce réflexe.

4. Conclusion de l'étude

Le pharmacien d'officine constitue un intervenant majeur dans le parcours de soin du patient épileptique. Son implication dans l'encadrement des patients est un point dont il a conscience et qu'il associe à diverses notions comme l'écoute, l'explication et la gestion des risques.

Néanmoins, il semble avoir des difficultés à appréhender différents aspects comme les conduites à tenir. Les situations impliquant une adaptation de la dispensation ou un échange avec les éventuels prescripteurs sont floues pour certains officinaux. La prise en charge requiert une formation plus approfondie et la diffusion de sources fiables auxquelles le pharmacien peut se référer rapidement en cas de doute (annexe 1 et 2).

VIII. CONCLUSION

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur de choix et possède un rôle primordial auprès du patient atteint d'épilepsie tant au niveau médical, en lui prodiguant des conseils liés au traitement qu'au niveau psychique en développant une écoute et une relation de confiance. Sa proximité et sa régularité dans le parcours du patient sont deux éléments fondamentaux de la prise en charge. En effet, un suivi régulier des facteurs déclenchant une crise d'épilepsie a une place prépondérante dans la prévention de leur occurrence.

Afin d'assurer un suivi optimal, le pharmacien d'officine doit être averti des multiples facteurs épileptogènes dans le but de les déceler lors des conversations avec le patient ou son entourage et d'empêcher la manifestation de crise évitable.

Le dossier pharmaceutique renforce ce professionnalisme en permettant de relier entre elles toutes les officines françaises pour sécuriser l'acte de dispensation. La mise en place d'un historique, même pour certaines dispensations paraissant anodines est recommandée dans le but de pouvoir détecter d'éventuelles erreurs même à postériori.

Cette pathologie permet d'entrevoir le rôle majeur du docteur en pharmacie qui, grâce à ses connaissances, dès lors qu'il effectue une dispensation, peut adapter cette dernière au profil spécifique du patient en analysant les prescriptions aiguës ou chroniques mais aussi en délivrant des produits cohérents au patient.

Le développement d'un entretien pharmaceutique proposé aux patients épileptiques peut être un moyen organisé pour prévenir les crises d'épilepsie. La mise en place d'un entretien consistant à répertorier les substances prescrites ou non que le patient prend et à s'informer sur ses habitudes de vie peut être pertinent. A l'issue de l'entretien d'initiation, le pharmacien peut analyser le potentiel épileptogène des différentes molécules. Les professionnels de santé adéquats peuvent alors être contactés pour, éventuellement, substituer les molécules à risque et effectuer les prises en charge nécessaires. Lorsque les modifications sont réalisées, le patient peut informer le pharmacien de l'occurrence des crises à l'aide d'un carnet ou d'un calendrier pour contrôler si les modifications se sont révélées utiles.

En vue du développement et de l'amélioration de cet accompagnement, il est nécessaire que le pharmacien d'officine soit mieux préparé à appréhender la prise en charge du patient épileptique. Cette préparation peut passer par la mise à disposition de formation mais également par la communication de sources adaptées pour l'aider dans son exercice.

ANNEXES

1. Document synthétique des médicaments à risque (recto-verso)

MÉDICAMENTS À RISQUE CHEZ LE PATIENT ÉPILEPTIQUE

DOCUMENT SYNTHÉTIQUE		PREZ Louise	Date: 01/10/2025	Version: 1
ANTIBIOTIQUES RISQUE ÉLEVÉ : Quinolones → Contre indication : Lévofoxacine PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Bêta-lactamines et isoniazide	ANTIPARASITAIRES RISQUE ÉLEVÉ : Méfloquine → Contre indication PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Metronidazole RISQUE FAIBLE : Ivermectine → Attention au surdosage	ANTIFONGIQUES RISQUE FAIBLE : Amphotéricine B et flucytosine → Attention au surdosage TRAITEMENTS ALZHEIMER PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Donépézil et rivastigmine RISQUE FAIBLE : Mémantine	ANTIDÉPRESSEURS RISQUE ÉLEVÉ : IRSna Venlafaxine Tricycliques Clomipramine et amitriptyline Autres Bupropion → Attention au surdosage RISQUE MODÉRÉ : ISRS Paroxétine et fluoxétine RISQUE FAIBLE : Tétracyclique Miansérine et mirtazapine	ANXIOLYTIQUES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Buspirone et hydroxyzine → Attention au surdosage ANTIGRAINEUX PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Triptans Sumatriptan à forte dose importante
ANTIVIRAUX PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Aciclovir et efavirenz → Attention au surdosage : Aciclovir par voie orale, voie locale à moindre risque	SELS DE BISMUTHS RISQUE FAIBLE : Attention au surdosage			
ANTALGIQUES RISQUE ÉLEVÉ : Antalgiques de palier II Tramadol RISQUE FAIBLE : Lidocaïne par voie locale à moindre risque	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Antalgiques de palier III Morphine, fentanyl et oxycodone Antalgique de palier II Codéine Antalgique de palier I Néfopam	ANTIPSYCHOTIQUES RISQUE ÉLEVÉ : Première génération Lévofoxacine Seconde génération Clozapine à dose importante → supérieure ou égale à 600 mg par jour	RISQUE MODÉRÉ : Première génération Chlorpromazine Seconde génération Olanzapine Autre Quétiapine et lithium	RISQUE FAIBLE : Première génération Halopéridol Seconde génération Risperidone Autre Aripiprazole

MÉDICAMENTS À RISQUE CHEZ LE PATIENT ÉPILEPTIQUE

DOCUMENT SYNTHÉTIQUE		PREZ Louise	Date: 01/10/2025	Version: 1
TRAITEMENTS PULMONAIRES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Inhibiteurs de phosphodiésthérases Sildenafil → Tadalafil et vardenafil moins risqué RISQUE FAIBLE : Théophylline → Attention au surdosage → Attention à l'association à la terbutaline	ANTIÉMÉTIQUES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Sétron Ondansétron RISQUE MODÉRÉ : Dompéridone à dose importante IMMUNOTHÉRAPIE PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Hydrochloroquine, ciclosporine et interférons → Attention au surdosage Méthotrexate	ANTICANCÉREUX PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Agents alkylants et apparentés Chlorambucil, busulfan et cisplatine Autre Méthotrexate CORTICOTHÉRAPIE RISQUE FAIBLE : Corticoïdes	ANTIARYTHMIQUES RISQUE MODÉRÉ : Classe I Flécaïnide → Attention au surdosage Classe II Propranolol à forte dose ou par induction d'hypoglycémie NB : Les antiarythmiques ne sont pas à risque à doses thérapeutiques mais sont pro-convulsivants en cas de surdosages	ANTIHYPERTENSEURS RISQUE FAIBLE : Clonidine → Attention au surdosage Diurétiques TRAITEMENTS HORMONAUX RISQUE ÉLEVÉ : 17β-estradiol → Contre indication AUTRE PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Buprénorphine
EXPLICATIONS RISQUE ÉLEVÉ : Molécules à éviter chez le sujet épileptique, un appel au prescripteur est recommandé pour échanger sur un traitement plus adapté. Surtout en cas de contre- indication		PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Molécules soumises à certaines conditions d'administration. Le patient ne doit pas accumuler d'autres facteurs déclenchants de crise comme la prise d'alcool, de café, de tabac ou le manque de sommeil par exemple.		RISQUE FAIBLE : Molécules provoquant des convulsions uniquement dans des circonstances limitées comme le surdosage. Elles sont à prendre avec prudence surtout chez les patients âgés ou souffrant d'insuffisance rénale.
ABRÉVIATIONS ISRS Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine IRSNa Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline				

2. Document synthétique des molécules à privilégier au comptoir

INDICATIONS	A ÉVITER	A PRIVILÉGIER
DOULEURS LÉGÈRES	Ibuprofène Menthe poivrée Baumes et gels à base d'huiles essentielles	Paracétamol
RHUME	Necryane, vicks et perubore Produits à bases d'huiles essentielles ou de pseudoéphédrine	Sérum physiologique Spray à l'eau de mer
TOUX	Biocalyptol Pulmodexane	Hélicidine Drosetux
MAUX DE GORGE	Angispray et strepsilspray Pulmoll et valda Lysopaine et strepsils	Homeovox
HYGIÈNE BUCCO- DENTAIRE	Alodont, eludril et synthol Dentifrice et composé d'huiles essentielles ou de dérivés terpéniques	

BIBLIOGRAPHIE

1. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 1 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=%C3%A9pilepsie>
2. Ali R, Connolly ID, Feroze AH, Awad AJ, Choudhri OA, Grant GA. Epilepsy: A Disruptive Force in History. *World Neurosurg.* 1 juin 2016;90:685-90.
3. Épilepsie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>
4. L'épilepsie apparaît comme un marqueur des inégalités de santé en France | Santé publique France [Internet]. [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/l-epilepsie-apparait-comme-un-marqueur-des-inegalites-de-sante-en-france>
5. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 7 août 2025]. Diabète. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
6. Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>
7. Les missions du pharmacien d'officine [Internet]. [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien>
8. Thèse Epilepsie et son traitement : conseil à l'officine, Dr NEYRAT Marianne, 2009.
9. ANSM [Internet]. [cité 7 août 2025]. Déclarer un effet indésirable. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/declarer-un-effet-indesirable>
10. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015;17(3):243-53.
11. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. [cité 7 août 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
12. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82.
13. 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.
14. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 1 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/epilepsies-de-lenfant-et-de-ladulte>

15. Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles [Internet]. [cité 1 oct 2025]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_charge-texte-septembre_2021_2021-10-20_15-07-9_116.pdf
16. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 1 mars 2018;39(3):403-14.
17. Velly L, Pellegrini L, Bruder N. EEG en réanimation : quelles indications, quel matériel ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1 juin 2012;31(6):e145-53.
18. Épilepsie : définition et causes [Internet]. [cité 1 août 2025]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/epilepsie/definition-causes-facteurs-favorisants>
19. Sabourdy C. Prise en charge d'une première crise épileptique 2/3. Comment je confirme la nature épileptique d'un premier malaise avec perte de connaissance et quel bilan paraclinique je réalise après une première crise d'épilepsie. *Prat Neurol - FMC.* 1 mars 2021;12(1):35-40.
20. Seizure threshold. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 11 juin 2025]. Disponible sur:
https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Seizure_threshold&oldid=1112966788
21. Schachter SC. IATROGENIC SEIZURES. *Neurol Clin.* 1 févr 1998;16(1):157-70.
22. Fiche médicaments qui abaissent le seuil épileptogène, Projet ERASME. CRPV.
23. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 13 oct 2015;85(15):1332-41.
24. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64672103/extrait#tab-rcp>
25. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* 1 déc 2017;40(12):1171-98.
26. Ethemoglu MS, Kutlu S, Seker FB, Erdogan CS, Bingol CA, Yilmaz B. Effects of agomelatine on electrocorticogram activity on penicillin-induced seizure model of rats. *Neurosci Lett.* 18 janv 2019;690:120-5.
27. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care.* 14 nov 2017;21(1):276.
28. Herishanu YO, Zlotnik M, Mostoslavsky M, Podgajetski M, Frisher S, Wirguin I. Cefuroxime - induced encephalopathy. *Neurology.* juin 1998;50(6):1873-5.
29. Tableau récapitulatif des traitements pro-convulsivants - RUSHGQ 2018.
30. ScienceDirect [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Meyler's Side Effects of Drugs. Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com:5070/referencework/9780444537164/meylers-side-effects-of-drugs>

31. Uzman S, Uludağ Yanaral T, Toptaş M, Koç A, Taş A, Bican G. Acute isoniazid intoxication: an uncommon cause of convulsion, coma and acidosis. *Tuberk Ve Toraks*. 2013;61(1):50-3.
32. Nelson LG. GRAND MAL SEIZURES FOLLOWING OVERDOSE OF ISONIAZID. A REPORT OF FOUR CASES. *Am Rev Respir Dis*. avr 1965;91:600-4.
33. Reversible Seizures and Mental Status Changes in a Dialysis Patient on Isoniazid Preventive Therapy - Deborah S. Asnis, J. Ganesh Bhat, Alex F. Melchert, 1993 [Internet]. [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/106002809302700410>
34. Gordon MF. Toxin and drug-induced myoclonus. *Adv Neurol*. 2002;89:49-76.
35. Vonberg FW, Dawson A, Scott G, Davies N. Aciclovir-induced neurotoxicity. *Pract Neurol*. 1 avr 2023;23(2):157-9.
36. Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs - Pharmacological Reviews [Internet]. [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: [https://pharmrev.aspetjournals.org/article/S0031-6997\(24\)01258-4/abstract](https://pharmrev.aspetjournals.org/article/S0031-6997(24)01258-4/abstract)
37. Strehlau R, Martens L, Coovadia A, Dandara C, Norman J, Maisel J, et al. Absence Seizures Associated With Efavirenz Initiation. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2011;30(11):1001.
38. Shehu NY, Ojeh V, Osaigbovo G, Agaba P, Agbaji O. A 33-year-old patient with human immunodeficiency virus on antiretroviral therapy with efavirenz-induced complex partial seizures: a case report. *J Med Case Reports*. 13 avr 2016;10(1):93.
39. Liessens JL, Monstrey J, Vanden Eeckhout E, Djudzman R, Martin JJ. Bismuth encephalopathy. A clinical and anatomo-pathological report of one case. *Acta Neurol Belg*. 1978;78(5):301-9.
40. Gobbi F, Rossanese A, Buonfrate D, Angheben A, Postiglione C, Bisoffi Z. Epilepsy triggered by mefloquine in an adult traveler to Uganda. *World J Clin Cases*. 16 janv 2014;2(1):12-5.
41. Singh K, Dennis Shanks G, Wilde H. Seizures after Mefloquine. *Ann Intern Med* [Internet]. 1 déc 2008 [cité 25 sept 2025]; Disponible sur: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-114-11-994_1
42. Ruff TA, Sherwen SJ, Donnan GA. Seizure associated with mefloquine for malaria prophylaxis. *Med J Aust*. 1994;161(7):453-453.
43. Gamma-aminobutyric acid and mefloquine-induced seizures in mice - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584605001569?via%3Dihub>
44. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 2 oct 2025]. Métronidazole et tinidazole - Maladies infectieuses. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bactéries-et-médicaments-antibactériens/métronidazole-et-tinidazole>

45. Huang YT, Chen LA, Cheng SJ. Metronidazole-induced Encephalopathy: Case Report and Review Literature. *Acta Neurol Taiwanica*. juin 2012;21(2):74-8.
46. Thakkar N, Bhaarat null, Chand R, Sharma R, Mahavar S, Srivastava S, et al. Metronidazole Induced Encephalopathy. *J Assoc Physicians India*. nov 2016;64(11):72-4.
47. Ellis ME, Spence D, Ernst P, Meunier F. Is cyclosporin neurotoxicity enhanced in the presence of liposomal amphotericin B? *J Infect*. 1 juill 1994;29(1):106-7.
48. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep*. 1 oct 2016;68(5):1084-92.
49. Antidepressant Drugs and Seizure Susceptibility: From In Vitro Data to Clinical Practice - Pisani - 1999 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00885.x>
50. CBIP [Internet]. [cité 24 sept 2025]. CBIP | Convulsions et crises d'épilepsie provoquées par Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=9990227>
51. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. juill 2000;79(4):201-9.
52. Milin G, Louis C. Convulsions sous antidépresseurs : étude prospective réalisée au service des urgences médicales du CHRU de Grenoble, du 6 octobre 1998 au 6 avril 1999. 29 oct 1998;121.
53. Thieme E-Journals - Pharmacopsychiatry / Abstract [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-117962>
54. Cuenca PJ, Holt KR, Hoefle JD. Seizure secondary to citalopram overdose. *J Emerg Med*. 1 févr 2004;26(2):177-81.
55. Sertraline-Induced Hyponatremia and Seizures in Old Age | The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences [Internet]. [cité 17 oct 2025]. Disponible sur: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.neuropsych.11030065>
56. Dallos V, Heathfield K. Iatrogenic epilepsy due to antidepressant drugs. *BMJ*. 11 oct 1969;4(5675):80-2.
57. Betts TA, Kalra PL, Cooper R, Jeavons PM. EPILEPTIC FITS AS A PROBABLE SIDE-EFFECT OF AMITRIPTYLINE: Report of Seven Cases. *The Lancet*. 24 févr 1968;291(7539):390-2.
58. Vo KT, Merriman AJ, Wang RC. Seizure in venlafaxine overdose: a 10-year retrospective review of the California poison control system. *Clin Toxicol Phila Pa*. oct 2020;58(10):984-90.
59. Yarkaç A, Buyurgan ÇS, Köse A, Bozkurt Babuş S. Seizure, Rhabdomyolysis, and Hypoglycemia in a Patient With Venlafaxine Poisoning. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2023;43(6):546.

60. Edwards J, Glen-Bott M. Mianserin and convulsive seizures. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(S2):299S-311S.
61. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. déc 1995;10:37.
62. Storrow AB. Bupropion overdose and seizure. *Am J Emerg Med*. 1 mars 1994;12(2):183-4.
63. Naguy A, Pridmore S, Alamiri B. Bupropion-Associated Seizures. *Am J Ther*. juin 2024;31(3):e331.
64. Hamed SA. Psychiatric symptomatologies and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications. *Expert Opin Drug Saf*. nov 2011;10(6):913-34.
65. Catalano G, Catalano MC, Hanley PF. Seizures associated with buspirone overdose: case report and literature review. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(6):347-50.
66. Magera BE, Betlach CJ, Sweatt AP, Derrick CW. Hydroxyzine intoxication in a 13-month-old child. *Pediatrics*. févr 1981;67(2):280-3.
67. Yokoyama H, Onodera K, Iinuma K, Watanabe T. Proconvulsive effects of histamine H1-antagonists on electrically-induced seizure in developing mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(2-3):199-203.
68. Habibi M, Hart F, Bainbridge J. The Impact of Psychoactive Drugs on Seizures and Antiepileptic Drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 17 juin 2016;16(8):71.
69. Gopaul M, Altalib H. Do psychotropic drugs cause seizures? *Epilepsy Behav Rep*. 1 janv 2024;27:100679.
70. Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy | *Neurology* [Internet]. [cité 23 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.17.9.869>
71. Logothetis J. Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy. *Neurology*. sept 1967;17(9):869-869.
72. Seizures induced by acute loxapine overdose | *American Journal of Psychiatry* [Internet]. [cité 26 sept 2025]. Disponible sur: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.138.8.1089>
73. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. févr 2016;12(2):106-16.
74. Tracqui A, Mutter-Schmidt C, Kintz P, Berton C, Mangin P. Amisulpride poisoning: a report on two cases. *Hum Exp Toxicol*. mars 1995;14(3):294-8.
75. Mathur R, Singh J, Sood M. A Case Report of Clozapine-Associated Stuttering and Amisulpride-Associated Stuttering and Seizure in an Adult on Concurrent Fluoxetine Therapy. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2021;41(3):330.

76. Zheng Y, Liu X, Ju M. A case of antipsychotic-induced psychomotor seizure. *Gen Psychiatry*. 2022;35(3):e100616.
77. Amisulpride-Induced Seizurogenic Effect: A Potential Role of Opioid Receptor-Linked Transduction Systems - Rehni - 2011 - Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2010.00655.x>
78. Camacho A, García-Navarro M, Martínez B, Villarejo A, Pomares E. Olanzapine-Induced Myoclonic Status. *Clin Neuropharmacol*. juin 2005;28(3):145.
79. Sajatovic M, Meltzer HY. Clozapine-induced myoclonus and generalized seizures. *Biol Psychiatry*. 1 mars 1996;39(5):367-70.
80. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology*. mars 1991;41(3):369-369.
81. Hatano M, Yamada K, Matsuzaki H, Yokoi R, Saito T, Yamada S. Analysis of clozapine-induced seizures using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLOS ONE*. 12 juin 2023;18(6):e0287122.
82. Rosen JB, Milstein MJ, Haut SR. Olanzapine-associated myoclonus. *Epilepsy Res*. 1 févr 2012;98(2):247-50.
83. Koch-Stoecker S. Antipsychotic Drugs and Epilepsy: Indications and Treatment Guidelines. *Epilepsia*. 2002;43(s2):19-24.
84. New-Onset Seizure Associated with Quetiapine and Olanzapine - Dawson W Hedges, Kreg G Jeppson, 2002 [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1A207>
85. Inoue F, Iga K, Maeda K, Sera S, Fujisaki N, Okazaki Y, et al. Refractory seizures due to severe quetiapine poisoning. *Clin Toxicol*. 3 août 2023;61(8):620-1.
86. Seizures Associated with Quetiapine Treatment - Okan Dogu, Serhan Sevim, Hakan S Kaleagasi, 2003 [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1C516>
87. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biol Psychiatry*. 15 août 2007;62(4):345-54.
88. Holzhausen SPF, Guerreiro MM, Baccin CE, Montenegro MA. Use of risperidone in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 1 mai 2007;10(3):412-6.
89. Yueh CL, Yu SL, Chen HM, Wu BJ, Chen WC. Aripiprazole-induced seizure: a second case report. *Case Rep*. 1 janv 2009;2009:bcr0320091693.
90. Thabet FI, Sweis RT, Joseph SA. Aripiprazole-Induced Seizure in a 3-Year-Old Child: A Case Report and Literature Review. *Clin Neuropharmacol*. févr 2013;36(1):29.
91. Sugarman JR. Management of Lithium Intoxication.

92. État de mal épileptique : de nouveaux marqueurs inflammatoires pour améliorer la prise en charge | Institut du Cerveau [Internet]. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: <https://institutducerveau.org/actualites/etat-mal-epileptique-nouveaux-marqueurs-inflammatoires-pour-ameliorer-prise-en-charge>
93. Wang P, Ma K, Yang L, Zhang G, Ye M, Wang S, et al. Predicting signaling pathways regulating demyelination in a rat model of lithium-pilocarpine-induced acute epilepsy: A proteomics study. *Int J Biol Macromol*. 15 déc 2021;193:1457-70.
94. What is the Role of Lithium in Epilepsy? | Bentham Science [Internet]. [cité 23 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.eurekaselect.com/article/122435>
95. Babic T, Zurak N. Convulsions induced by donepezil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mars 1999;66(3):410-410.
96. Chiew AL, Holford AG, Chan BSH, Isoardi KZ. Rivastigmine for the management of anticholinergic delirium. *Clin Toxicol Phila Pa*. févr 2024;62(2):82-7.
97. Peltz G, Pacific DM, Noviaskey JA, Shatla A, Mehalic T. Seizures associated with memantine use. *Am J Health Syst Pharm*. 15 févr 2005;62(4):420-1.
98. Zamanian G, Shayan M, Rahimi N, Bahremand T, Shafaroodi H, Ejtemaei-Mehr S, et al. Interaction of morphine tolerance with pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice: The role of NMDA-receptor/NO pathway. *Epilepsy Behav EB*. nov 2020;112:107343.
99. Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W. Fentanyl. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 23 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/>
100. Dydyk AM, Jain NK, Gupta M. Opioid Use Disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 23 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553166/>
101. Klein M, Rudich Z, Gurevich B, Lifshitz M, Brill S, Lottan M, et al. Controlled-release oxycodone-induced seizures. *Clin Ther*. nov 2005;27(11):1815-8.
102. Shamloul RM, Elfayomy NM, Ali EI, Elmansy AMM, Farrag MA. Tramadol-associated seizures in Egypt: Epidemiological, clinical, and radiological study. *Neurotoxicology*. juill 2020;79:122-6.
103. Tramadol Induced Jerks | Cureus [Internet]. [cité 23 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/69542-tramadol-induced-jerks#!/>
104. Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri MR, Asadi Z, Abdollahi M. Dose-independent occurrence of seizure with tramadol. *J Med Toxicol*. 1 juin 2009;5(2):63-7.
105. Rehni AK, Singh I, Kumar M. Tramadol-Induced Seizurogenic Effect: A Possible Role of Opioid-Dependent γ -Aminobutyric Acid Inhibitory Pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103(3):262-6.

106. Park Y sook, Kim Y baeg, Kim J min. Status Epilepticus Caused by Nefopam. J Korean Neurosurg Soc. 30 nov 2014;56(5):448-50.
107. Pillans PI, Woods DJ. Adverse reactions associated with nefopam. N Z Med J. 22 sept 1995;108(1008):382-4.
108. Pathre AV, Johari V, Ray A, Chikhalikar AA, Dalvi SG. Generalised seizure following sublingual buprenorphine. J Assoc Physicians India. avr 1994;42(4):327-8.
109. Buprenorphine mortality, seizures and prescription data in the UK, 1980–2002 - Schifano - 2005 - Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hup.698>
110. Gooshe M, Ghasemi K, Rohani MM, Tafakhori A, Amiri S, Aghamollaii V, et al. Biphasic effect of sumatriptan on PTZ-induced seizures in mice: Modulation by 5-HT1B/D receptors and NOS/NO pathway. Eur J Pharmacol. 5 avr 2018;824:140-7.
111. Gordon MF, Leder AN. Serotonin Syndrome. In: Frucht SJ, éditeur. Movement Disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 21 mai 2025]. p. 217-39. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-835-5_18
112. Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. Ann Emerg Med. 1 févr 1988;17(2):135-44.
113. Koizumi S, Saito K, Murashima YL, Kawakami Y. Theophylline-induced changes in mouse electroencephalograms. Brain Dev. 1 nov 2010;32(10):818-20.
114. Edvinsson L, Fredholm BB. Characterization of adenosine receptors in isolated cerebral arteries of cat. Br J Pharmacol. 1983;80(4):631-7.
115. FRIEDMAN R, ZITELLI B, JARDINE D, FIREMAN P. Seizures in a Patient Receiving Terbutaline. Am J Dis Child. 1 déc 1982;136(12):1091-2.
116. Lupina T, Michnar M, Milanowski J, Fafrowicz B. [Effect of beta 2-adrenergic agonists on neurotoxic action of aminophyllines]. Pneumonol Alergol Pol. 1996;64 Suppl 1:70-7.
117. Tonic-clonic seizures in patients taking sildenafil | The BMJ [Internet]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/325/7369/869.1.short>
118. Atif M, Sarwar MR, Scahill S. The relationship between epilepsy and sexual dysfunction: a review of the literature. SpringerPlus. 2 déc 2016;5(1):2070.
119. Calabrò RS, De Luca ,Rosaria, Balletta ,Tina, Russo ,Margherita, Naro ,Antonino, and Bramanti P. Seizure-Induced by Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Recreational Use: An Emerging Problem Among Young People! Subst Use Misuse. 2 janv 2015;50(1):137-8.
120. Nieoczyn D, Socala K, Wlaż P. Evaluation of the role of different neurotransmission systems in the anticonvulsant action of sildenafil in the 6 Hz-induced psychomotor seizure threshold test in mice. Biomed Pharmacother. 1 nov 2018;107:1674-81.

121. Tawfik KM, Moustafa YM, El-Azab MF. Neuroprotective mechanisms of sildenafil and selenium in PTZ-kindling model: Implications in epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 15 août 2018;833:131-44.
122. Zirak MR, Rahimian R, Mousavizadeh K, Dehpour AR. Mechanisms underlie the proconvulsant effects of sildenafil. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* févr 2021;134:111142.
123. Singh NN, Rai A, Selhorst JB, Acharya JN. Ondansetron and seizures. *Epilepsia.* 2009;50(12):2663-6.
124. Weaving A, Bezwoda WR, Derman DP. Seizures after antiemetic treatment with high dose domperidone: report of four cases. *Br Med J Clin Res Ed.* 9 juin 1984;288(6432):1728-1728.
125. Drug treatments in patients with cardiac diseases and epilepsy - Zaccara - 2020 - *Acta Neurologica Scandinavica* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 23 mai 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.13249>
126. Borowicz KK, Banach M. Antiarrhythmic drugs and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 1 août 2014;66(4):545-51.
127. Kennerdy A, Thomas P, Sheridan DJ. Generalized seizures as the presentation of flecainide toxicity. *Eur Heart J.* oct 1989;10(10):950-4.
128. Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL. Drug-induced myoclonus: a French pharmacovigilance database study. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 1 sept 2006;36(5):333-6.
129. Hormones and seizures | *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Internet]. [cité 23 mai 2025]. Disponible sur: https://www.ccjm.org/content/71/2_suppl_2/S11.long
130. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. [cité 23 mai 2025]. Hormonal Gender Reassignment Treatment for Gender Dysphoria (23.10.2020). Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=216309>
131. Weinshenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. *Pharmacol Ther.* 1 juin 2002;94(3):213-33.
132. Ghasemi M, Mehranfar N. Mechanisms underlying anticonvulsant and proconvulsant actions of norepinephrine. *Neuropharmacology.* 15 juill 2018;137:297-308.
133. Salloum E, Khan KK, Cooper DL. Chlorambucil-induced seizures. *Cancer.* 1 mars 1997;79(5):1009-13.
134. Apaydin S, Ozaras R, Erek E, Tahan V, Altiparmak MR, Celik Y, et al. Chlorambucil-Induced Seizure in a Patient with Nephrotic Syndrome. *Nephron.* 4 août 1999;82(4):368.
135. Hughes K, Garrity L, Nelson AS, Lane A, Teusink-Cross A. Comparison of levetiracetam versus phenytoin/fosphenytoin for busulfan seizure prophylaxis at a pediatric institution. *Pediatr Transplant.* 2021;25(4):e14026.

136. Dana R, Spartacus RK, Mutha S, Bhat P. Seizure following chemotherapy (paclitaxel and cisplatin) in a patient of carcinoma cervix. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(6):736-8.
137. Steeghs N, de Jongh FE, Smitt PAES, Bent MJ van den. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs.* juill 2003;14(6):443.
138. Kougkas N, Dara A, Pagkopoulou E, Dimitriadou A, Papadimitriou E, Avdelidou E, et al. Methotrexate induced neurotoxicity in a patient with rheumatoid arthritis on rituximab therapy: a case-based review. *Rheumatol Int.* oct 2022;42(10):1849-54.
139. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 3 avr 2020;9(4):880.
140. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE): Expert Opinion on Drug Safety: Vol 16 , No 3 - Get Access [Internet]. [cité 12 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1269168>
141. Malcangi G, Fraticelli P, Palmieri C, Cappelli M, Danieli MG. Hydroxychloroquine-induced seizure in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1 déc 2000;20(1):31-3.
142. Pati S, Houston T. Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1 sept 2020;165:106399.
143. 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 Alternat Med.* 2019;2019(1):6216745.
144. Eucalyptus oil inhalation–induced seizure: A novel, underrecognized, preventable cause of acute symptomatic seizure - Mathew - 2017 - *Epilepsia Open* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 juin 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12065>
145. Burkhard PR, Burkhardt K, Haenggeli CA, Landis T. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *J Neurol.* 1 août 1999;246(8):667-70.
146. Mathew T, K John S, Kamath V, Kumar R S, Jadav R, Swamy S, et al. Essential oil related seizures (EORS): A multi-center prospective study on essential oils and seizures in adults. *Epilepsy Res.* 1 juill 2021;173:106626.
147. Eucalyptus Oil-Induced Seizures in Children: A Single-Center Prospective Study | *Cureus* [Internet]. [cité 4 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/55217-eucalyptus-oil-induced-seizures-in-children-a-single-center-prospective-study#!/>
148. Theis JG, Koren G. Camphorated oil: still endangering the lives of Canadian children. *CMAJ Can Med Assoc J.* 1 juin 1995;152(11):1821-4.
149. Bozorg AM, Benbadis SR. Essential oils as a cause of breakthrough seizure after temporal lobectomy. *Seizure.* 1 oct 2009;18(8):604-5.

150. Ćulić M, Keković G, Grbić G, Martać L, Soković M, Sekulić S. Wavelet and fractal analysis of rat brain activity in seizures evoked by camphor essential oil and 1,8-cineole.
151. Skalli S, Bencheikh RS. Epileptic seizure induced by fennel essential oil. *Epileptic Disord.* 2011;13(3):345-7.
152. Pourgholami MH, Majzoob S, Javadi M, Kamalinejad M, Fanaee GHR, Sayyah M. The fruit essential oil of *Pimpinella anisum* exerts anticonvulsant effects in mice. *J Ethnopharmacol.* 1 août 1999;66(2):211-5.
153. Millet Y, Jouglard J, Steinmetz MD, Tognetti P, Joanny P, Arditti J. Toxicity of Some Essential Plant Oils. Clinical and Experimental Study. *Clin Toxicol* [Internet]. 1 janv 1981 [cité 4 juin 2025]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563658108990357>
154. Multiple Organ Failure After Ingestion of Pennyroyal Oil From Herbal Tea in Two Infants | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cité 4 juin 2025]. Disponible sur: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/98/5/944/60614/Multiple-Organ-Failure-After-Ingestion-of>
155. Nwaiwu JI, Akah PA. Anticonvulsant activity of the volatile oil from the fruit of *Etrapleura tetraptera*. *J Ethnopharmacol.* 1 nov 1986;18(2):103-7.
156. Halicioglu O, Astarcioglu G, Yaprak I, Aydinlioglu H. Toxicity of *Salvia officinalis* in a Newborn and a Child: An Alarming Report. *Pediatr Neurol.* 1 oct 2011;45(4):259-60.
157. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of pulegone (CAS No. 89-82-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* août 2011;(563):1-201.
158. Stafstrom CE. Seizures in a 7-Month-Old Child After Exposure to the Essential Plant Oil Thuja. *Pediatr Neurol.* 1 déc 2007;37(6):446-8.
159. Arnold WN. Vincent van Gogh and the thujone connection. *JAMA.* 25 nov 1988;260(20):3042-4.
160. ANSM [Internet]. [cité 19 nov 2025]. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
161. Cragg GM, Newman DJ. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* 1 juin 2013;1830(6):3670-95.
162. Spinella M. Herbal Medicines and Epilepsy: The Potential for Benefit and Adverse Effects. *Epilepsy Behav.* déc 2001;2(6):524-32.
163. Herbal Medicinals: Selected Clinical Considerations Focusing on Known or Potential Drug-Herb Interactions | Complementary and Alternative Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/210330>

164. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 12 août 2025]. La phytothérapie pour soulager les irritations et les démangeaisons des peaux sèches. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/demangeaisons-prurit/phytotherapie-plantes.html>
165. Anticonvulsant effect of polyunsaturated fatty acids in rats, using the cortical stimulation model - ScienceDirect [Internet]. [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299997014672?via%3Dihub>
166. Yehuda S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acid preparation (SR-3) raises the seizure threshold in rats. *Eur J Pharmacol*. 11 mars 1994;254(1-2):193-8.
167. Puri BK. The safety of evening primrose oil in epilepsy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. août 2007;77(2):101-3.
168. Al-Khamees WA, Schwartz MD, Alrashdi S, Algren AD, Morgan BW. Status Epilepticus Associated with Borage Oil Ingestion. *J Med Toxicol*. 1 juin 2011;7(2):154-7.
169. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain | CiNii Research [Internet]. [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572824499751777920>
170. Holman CP, Bell AF. A trial of evening primrose oil in the treatment of chronic schizophrenia. *J Orthomol Psychiatry*. 1983;12(4):302-4.
171. Seizure Associated with Ginkgo biloba? | Annals of Internal Medicine [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00026>
172. Miwa H, Iijima M, Tanaka S, Mizuno Y. Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts. *Epilepsia*. févr 2001;42(2):280-1.
173. Itil TM, Eralp E, Ahmed I, Kunitz A, Itil KZ. The pharmacological effects of ginkgo biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(3):391-7.
174. Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions | Request PDF [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/12730482_Ginseng_pharmacology_Multiple_constituents_and_multiple_actions
175. Stress as a Risk Factor for Seizures Among Adults with Epilepsy - Temkin - 1984 - Epilepsia - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1984.tb03442.x>
176. Type I corticosteroid receptors modulate PTZ-induced convulsions of withdrawal seizure prone mice - PubMed [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8281425/>
177. Karst H, de Kloet ER, Joëls M. Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state. *Eur J Neurosci*. mars 1999;11(3):889-98.

178. Kalix P. The pharmacology of psychoactive alkaloids from *Ephedra and Catha*. J Ethnopharmacol. 1 avr 1991;32(1):201-8.
179. Adverse Cardiovascular and Central Nervous System Events Associated with Dietary Supplements Containing Ephedra Alkaloids | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200012213432502>
180. Snyder SH, Sklar P. Behavioral and molecular actions of caffeine: focus on adenosine. J Psychiatr Res. 1984;18(2):91-106.
181. (–)Ephedrine and Caffeine Mutually Potentiate One Another's Amphetamine-Like Stimulus Effects - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305798000446?via%3Dihub>
182. Dépression : par quel mécanisme agit l'électroconvulsivothérapie ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/depression-par-quel-mecanisme-agit-electroconvulsivothérapie/>
183. Caffeine augmentation of ECT | American Journal of Psychiatry [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.147.5.579>
184. Ault B, Olney MA, Joyner JL, Boyer CE, Notrica MA, Soroko FE, et al. Pro-convulsant actions of theophylline and caffeine in the hippocampus: implications for the management of temporal lobe epilepsy. Brain Res. 17 nov 1987;426(1):93-102.
185. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of ginseng (CAS No. 50647-08-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. sept 2011;(567):1-149.
186. VIDAL [Internet]. 2012 [cité 13 nov 2025]. Utiliser les plantes en toute sécurité. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/plantes-securite.html>
187. Mansouri A, Huusom AJ, Hjortshøj C. [Not Available]. Ugeskr Laeger. 30 janv 2023;185(5):V06220370.
188. Donner J, Ruest S. Neonate with Seizures After Consuming Star Anise Tea. R I Med J 2013. 1 oct 2021;104(8):8-10.
189. Shen Y, van Beek TA, Claassen FW, Zuilhof H, Chen B, Nielen MWF. Rapid control of Chinese star anise fruits and teas for neurotoxic anisatin by Direct Analysis in Real Time high resolution mass spectrometry. J Chromatogr A. 12 oct 2012;1259:179-86.
190. VIDAL [Internet]. 2017 [cité 14 oct 2025]. Absinthe - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/absinthe-artemisia-absinthium.html>

191. AbsintheMarket [Internet]. 2025 [cité 14 oct 2025]. L'interdiction de l'absinthe en Suisse et en France. Disponible sur:
<https://www.absinthemarket.com/histoire-absinthe-interdiction/>
192. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 12 août 2025]. La phytothérapie dans le traitement des règles douloureuses. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/regles-douloureuses-dysmenorrhees/phytotherapie-plantes.html>
193. VIDAL [Internet]. 2021 [cité 14 oct 2025]. La phytothérapie contre la fatigue passagère. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/fatigue/phytotherapie-plantes.html>
194. VIDAL [Internet]. 2014 [cité 13 nov 2025]. Éleuthérocoque - Phytothérapie. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/eleutherocoque-eleutherococcus-senticosus.html>
195. Santé publique française. Bien dormir, mieux vivre.
196. Enfants et adultes : vivre au quotidien avec une épilepsie [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/epilepsie/epilepsie-vie-quotidienne>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : PREZ
Prénom : Louise

Titre de la thèse : Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des facteurs déclenchant une crise d'épilepsie

Mots-clés : Epilepsie, iatrogénie, médicament, huiles essentielles, phytothérapie, plantes, facteurs de risque, crise, convulsion.

Résumé : L'épilepsie est une pathologie neurologique qui touche 50 millions de personnes à travers le monde. Dans le cadre du traitement d'affection aiguë ou chronique, le sujet épileptique peut être amené à être en contact avec des substances le rendant vulnérable aux convulsions et engendrant des crises évitables.

A travers l'étude des données issues de la littérature scientifique et d'un questionnaire, nous avons pu mettre en évidence le rôle central du pharmacien d'officine dans la prévention ainsi que dans la prise en charge de ce risque et mettre à la disposition de ce dernier des sources fiables auxquelles il peut se référer lorsqu'il se trouve face à un patient épileptique ayant une prescription ou désirant un conseil.

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, professeur des Universités - praticiens Hospitaliers à CHRU de Lille

Assesseurs :

MOREAU Fanny, pharmacien en pharmacie clinique neurologie et maladies infectieuses - pharmacien référent rétrocession au CHRU de Lille.

CHOCHOI Maxime, docteur en neurologie - praticien hospitalier au CHRU de Lille.

Membre extérieur :

LEBRUN Marie, docteur en pharmacie - pharmacien d'officine.