

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE :

THESE N° : 3314 / 1

**EPILEPSIE ET SON TRAITEMENT :
CONSEIL A L'OFFICINE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 mai 2009 à Limoges par

Marianne NEYRAT

(Née le 07/02/1986 à Arras)



JURY

Monsieur le Professeur **Jacques BUXERAUD**.....Président

Mademoiselle **Stéphanie CAHU**.....Juge

Madame **Catherine FAGNERE**.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESSEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Frabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine	Scé de Pharmacie Galénique (du 01/09/2008 au 31/08/2009)
--------------------	---

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,

Cher Professeur, soyez remercié de l'honneur que vous me faites de présider cette thèse ; recevez également toute ma reconnaissance pour l'aide que vous m'avez prodiguée pour la réalisation de ce travail ; soyez sûr que vos cours de chimie-thérapeutique resteront parmi les plus marquants de mon cursus universitaire.

A Mademoiselle Stéphanie CAHU,

Chère collègue, je suis très honorée que tu aies accepté de participer à cette thèse ; soit assurée que tout ce que tu as pu m'apprendre à la pharmacie du Roussillon m'a beaucoup aidée dans la réalisation de ce travail ; je tiens également à remercier l'amie qui a été à mes côtés tout au long de mon stage de sixième année et qui a toujours été d'un grand soutien.

A Madame Catherine FAGNERE,

Chère Madame, soyez remerciée de l'honneur que vous me faites de faire partie de mon jury de thèse ainsi que pour votre collaboration lors de ce travail.

A mes Parents,

Qui ont tout fait pour que mes études se déroulent dans un contexte idéal ; je ne les remercierais jamais assez pour leur soutien et leur amour à mon égard.

A ma Grand-Mère et ma Marraine,

Veillez recevoir toute ma gratitude ; vous représentez pour moi la volonté et la force qui m'ont aidées dans la réalisation de ce travail.

A mes amies,

Caroline, Sarah, Anne, Juliette, Sandra, Alice, Marie, Myriam, Ludivine, Sylvie ... et celles que je n'ai pas citées ; c'est grâce à vous que ces six années à Limoges font partie des plus belles de ma vie et que mes études de pharmacie resteront empreintes de joie et de fête !

A Mathieu,

Qui a été d'un grand soutien lors de la réalisation de ce travail, j'espère que nous continuerons à visiter le monde ensemble.

A Mamie Tulle,

Mon ange-gardien sans qui je n'aurais pas fait d'études de pharmacie et à qui je pense très fort en ce jour particulier.

Plan

Introduction

Première partie ;

Epilepsie : présentation et traitements

- I) La crise épileptique
 - A) Définitions et généralités
 - B) Classification des crises épileptiques
 - 1- Crises généralisées
 - a) Absences
 - b) Crises myocloniques
 - c) Crises cloniques
 - d) Crises toniques
 - e) Crises atoniques
 - f) Crises tonico-cloniques
 - 2- Crises partielles
 - a) Crises partielles simples
 - b) Crises partielles complexes
 - C) Etiologie des épilepsies
 - 1- Facteurs génétiques
 - 2- Facteurs acquis
 - a) Facteurs pré- et périnataux
 - b) Maladies infectieuses
 - c) Traumatismes crâniens
 - d) Tumeurs cérébrales
 - e) Facteurs toxiques, médicamenteux et métaboliques
 - f) Epilepsies et affections du système nerveux central

- II) Traitements de l'Epilepsie
 - A) Généralités
 - B) Classifications des antiépileptiques selon leur mécanisme d'action
 - 1- Effet stabilisateur des membranes cellulaires par blocage des canaux sodium voltage-dépendant
 - a) Phénytoïne
 - b) Carbamazépine
 - c) Oxcarbazépine
 - d) Lamotrigine
 - e) Zonisamide
 - f) Topiramate
 - 2- Blocage des canaux calciques voltage-dépendant de type T
 - a) Ethosuximide
 - 3- Augmentation de l'action inhibitrice de l'acide gamma aminobutyrique (GABA)

- a) Par action agoniste sur le récepteur ionophore-chlore GABA
 - b) Par inhibition de la dégradation
 - c) Par inhibition de la recapture synaptique du GABA
- 4- Inhibition de la libération d'acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate.
- 5- Blocage du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)
- a) Felbamate
- 6- Blocage des récepteurs au glutamate de type kaïnate / AMPA
- 7- Mécanismes non connu
- a) Valproate
 - b) Gabapentine
 - c) Prégabaline
 - d) Lévétiracétam

C) Principaux effets indésirables

- 1- Effets secondaires dose-dépendant
- 2- Effets secondaires idiosyncrastiques
- 3- Pharmacorésistance
- 4- Interactions médicamenteuses
- 5- Tératogénicité

D) Conduite du traitement médical

- 1- Quand débiter le traitement ?
- 2- Comment débiter le traitement ?
 - a) Quelle monothérapie choisir en première intention ?
 - b) Que faire en cas d'échec d'une première monothérapie ?
 - c) Comment surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement ?
- 3- Quand diminuer et arrêter le traitement ?
 - a) Bénéfices du sevrage
 - b) Risque de récurrence

E) Situations particulières

- 1- Antiépileptique et grossesse
 - a) Malformations fœtales et antiépileptiques
 - b) Avant la conception
 - c) Pendant la grossesse
 - d) L'accouchement
 - e) Après la naissance
- 2- Crises convulsives (mesures d'urgence)
- 3- État de mal épileptique

F) Antiépileptiques et génériques

G) Traitement chirurgical

Deuxième partie

Epilepsie : rôle du pharmacien

- I) L'épilepsie en fonction de l'âge et du sexe
 - A) L'épilepsie chez l'enfant
 - 1- Types d'épilepsie rencontrés
 - 2- Traiter un enfant
 - a) Traiter un enfant ou non
 - b) Formes pédiatriques
 - c) Au comptoir
 - d) Le Stiripentol
 - e) La chirurgie
 - 3- Enfant épileptique et la scolarité
 - 4- Prise en charge neuro-psychologique : une importance reconnue
 - B) L'épilepsie chez l'adolescent
 - 1- Evolution de l'épilepsie
 - 2- L'adolescent face aux changements
 - 3- Conseils à prodiguer
 - C) L'épilepsie chez la femme
 - 1- Contraception
 - 2- Grossesse
 - 3- Risques de malformations du fœtus
 - 4- Allaitement
 - 5- Menstruations
 - 6- Ménopause
 - D) L'épilepsie chez l'homme
 - 1- Sexualité
 - 2- Traitement et libido
 - 3- Paternité
 - E) L'épilepsie chez le sujet âgé
 - 1- Diagnostic et étiologies
 - a) Diagnostic
 - b) Etiologies
 - 2- Traitement
 - a) Instauration du traitement
 - b) Rôle du pharmacien
- II) L'épilepsie et observance
 - A) L'observance
 - 1- Définition
 - 2- Manifestations de l'inobservance

- B) Débuter un traitement antiépileptique et effets secondaires
- C) Conduite du traitement et observance

- 1- Régularité des prises
- 2- Erreurs de prises
- 3- Renouvellement
- 4- Voyage

D) Arrêt du traitement

- 1- Désir d'arrêter le traitement
- 2- Recommandations en cas d'arrêt
- 3- L'électroencéphalogramme
- 4- Sevrage

III) L'épilepsie au comptoir

A) Automédication

- 1- Risques de l'automédication
- 2- Rôle du pharmacien
- 3- Particularités de l'automédication d'un patient épileptique
 - a) La douleur et les antalgiques
 - b) Pathologies ORL
 - c) Hygiène bucco-dentaire

B) Génériques

- 1- Cas particulier des antiépileptiques
- 2- Substitution et devoirs du pharmacien
- 3- La substitution des antiépileptiques en pratique
 - a) Différentes situations
 - b) Le pharmacien, un interlocuteur de choix

C) Importance du dossier thérapeutique

- 1- Interactions médicamenteuses
 - a) Référentiel utilisé
 - b) Rôle des logiciels de gestion
 - c) Cas pratique
- 2- Redondances
- 3- Contre-indications physiopathologiques
- 4- Les évolutions à venir
 - a) La gestion de la posologie
 - b) L'inscription des médicaments hospitaliers
- 5- Face au patient
 - a) Proposer la création d'un dossier pharmaceutique
 - b) Insister sur la confidentialité

- IV) Vie quotidienne
 - A) Sommeil
 - B) Régime
 - 1- Habitudes alimentaire
 - 2- Diète cétogène
 - C) Télévision, jeux vidéo
 - 1- Epilepsie photosensible
 - 2- Conseils
 - D) Domicile
 - E) Sport
 - F) Conduite automobile
 - G) Vie professionnelle
 - 1- Facteurs limitant l'insertion professionnelle
 - 2- Les professions
 - 3- Licenciement

Conclusion

INTRODUCTION

Le terme « épilepsie » est dérivé du verbe grec *epilambanein* qui signifie ; saisir, attaquer par surprise. En effet, la première image qui caractériserait cette affection neurologique serait une personne s'écroulant, saisie de convulsion, perdant connaissance, tout ceci en une fraction de secondes. Ce tableau ne représente en fait qu'une infime partie du type de crises épileptiques répertoriées.

A travers la première partie, nous aborderons brièvement la classification des crises avant de traiter les différents médicaments antiépileptiques classés selon leur mécanisme d'action, et enfin, nous aborderons certains aspects particuliers de la maladie toujours en rapport avec le traitement.

Convulsions et épilepsie sont, pour le pharmacien, lorsqu'il est au comptoir, des mots qui reviennent régulièrement dès lors qu'une délivrance est réalisée puisqu'il peut s'agir de contre-indications de certains médicaments conseils.

Le pharmacien reste un interlocuteur privilégié lorsqu'un nouveau traitement est instauré ou lorsque des modifications thérapeutiques ont lieu. Il en est de même lorsqu'il s'agit d'un traitement antiépileptique.

A travers une seconde partie, sera abordée la relation qu'un pharmacien peut créer avec un patient épileptique grâce à des conseils prodigués concernant le traitement ou grâce à des conseils touchant le quotidien ; mais aussi lorsqu'il est sollicité lors de la délivrance d'un traitement OTC.

Le but étant que le pharmacien connaissant les attentes des enfants, des femmes, des hommes et aussi des personnes âgées puisse tisser un lien particulier avec ces patients épileptiques et s'inscrire pleinement dans un parcours de soin.

Première partie

Epilepsie : présentation et traitements

I) La crise épileptique

L'épilepsie est la plus répandue des pathologies chroniques du système nerveux central. Toutefois, l'hétérogénéité de ses manifestations cliniques rend difficile son analyse épidémiologique ; de plus, une part notable des patients n'est pas suivie régulièrement ou oppose un déni à la maladie.

L'incidence de l'épilepsie, surtout importante aux deux extrémités de la vie (chez l'enfant et chez le vieillard) domine légèrement chez l'homme. Entre 3 et 7 millions de personnes sont touchées par cette maladie en Europe, dont environ 400 à 500 milles en France. Son incidence varie selon les études entre 17 et 136/100 000 habitants/an.

L'épilepsie non contrôlée augmente d'un facteur 2 à 3 le risque de mortalité et elle constitue la première des causes non traumatiques de handicap sévère acquis chez les sujets jeunes.

A) Définitions et généralités [1] [2]

Les crises d'épilepsie sont des manifestations paroxystiques : motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques. Elles peuvent être accompagnées ou non d'une perte de connaissance. L'origine de ces crises est une activité non provoquée, hypersynchrone, paroxystique et excessive de populations neuronales au sein du système nerveux central, dans les régions corticales mais aussi dans les régions sous-corticales, les noyaux gris centraux ou le thalamus.

Fréquemment, cet état s'accompagne de la survenue de « crises » épileptiques dont la récurrence définit la maladie épileptique. Ces crises résultent d'une rupture de l'équilibre entre les processus inhibiteurs et excitateurs contrôlant l'activité neuronale (perturbation temporaire du fonctionnement des canaux ioniques transmembranaires, connexions synaptiques aberrantes, déficit de la neuromédiation inhibitrice médiée par le GABA ou excès de neuromédiation excitatrice médiée par le glutamate). Elles se traduisent par des troubles de la conscience et/ou des troubles moteurs.

La sémiologie clinique des crises épileptiques dépend de l'origine topographique et de la propagation des décharges neuronales.

La maladie épileptique (« l'épilepsie au sens large ») est définie par la répétition, chez un même sujet, de crises épileptiques spontanées.

L'état de mal épileptique (EME) est caractérisé, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), par « une crise d'épilepsie persistant suffisamment longtemps ou se répétant à des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition fixe et durable » : lorsqu'il est convulsif (3 crises successives sans reprise de conscience ou convulsions se prolongeant au-delà de 5 à 10 minutes), le mal peut mettre en jeu rapidement le pronostic fonctionnel et vital, s'il est simplement confusionnel, le risque évolutif est moins péjoratif.

Bien que les données électroencéphalographiques (EEG) soient d'importance capitale dans le diagnostic des crises épileptiques, en aucun cas le diagnostic ne sera porté sur ces seules données : il n'y a pas d'épilepsie sans crise clinique.

Lorsque la conscience n'est pas abolie pendant la crise, son diagnostic repose sur la description des phénomènes cliniques par le patient. Lorsque la conscience est abolie, l'interrogatoire des témoins est indispensable.

L'observation directe des crises est évidemment une situation privilégiée.

L'examen neurologique, pratiqué au décours de la crise, peut mettre en évidence une paralysie transitoire post-critique, de grande valeur localisatrice. Il peut également exister des anomalies neurologiques permanentes traduisant l'existence de lésions cérébrales fixes ou évolutives.

B) Classification des crises épileptiques [1]

Classification internationale des crises épileptiques (simplifié, d'après Epilepsia, 1981, 22, 489-501)

1. crises généralisées
a) absences
- absences
- absence atypique
b) crises myocloniques
c) crises cloniques
d) crises toniques
e) crises tonico-cloniques
f) crises atoniques
2. crises partielles (focales)
a) crises partielles simples
- avec signes moteurs
- avec signes somatosensitifs ou sensoriels
- avec signes végétatifs
- avec signes psychiques
b) crises partielles complexes
- début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
- avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagné ou non d'automatismes
c) crises partielles secondairement généralisées
- crises partielles simples secondairement généralisées
- crises partielles complexes secondairement généralisées
- crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire
3. crises non classées

Dans les crises généralisées, la décharge paroxystique, étendue aux deux hémisphères, intéresse simultanément la totalité du cortex cérébral. Les manifestations motrices, lorsqu'elles existent, sont d'emblée bilatérales et grossièrement symétriques.

Dans les crises partielles ou focales, la décharge paroxystique intéresse initialement un secteur limité des structures corticales : le foyer épileptique. Selon la localisation initiale et les voies de propagation de ce foyer, on peut ainsi observer une très grande variété de crises épileptiques. La décharge peut rester focalisée ou embraser l'ensemble des deux hémisphères, provoquant une généralisation secondaire de la crise. Il faudra donc attribuer une importance particulière au tout premier signe clinique de la crise qui est d'une grande valeur localisatrice. Les crises partielles sont divisées en deux grands groupes : crises partielles simples ou complexes. Pour différencier ces deux types de crise il faut pouvoir apprécier le niveau de conscience, ce qui peut s'avérer difficile.

Certaines crises restent inclassables, soit par absence de renseignements cliniques suffisants (certaines crises convulsives nocturnes par exemple), soit en raison d'une séméiologie déroutante (certaines crises néonatales par exemple).

1 – Crises généralisées [1] [2] [3]

Elles impliquent des aires étendues des deux hémisphères, elles induisent des modifications de la conscience que n'accompagnent pas de troubles moteurs, les « absences », mais peuvent également y associer des phénomènes moteurs : elles sont myocloniques, toniques, cloniques, tonico-cloniques ou atoniques.

a) Absences

Les absences sont des crises de brève durée, caractérisées avant tout par une altération de la conscience.

Les absences typiques comportent un début et une fin brusque.

Elles peuvent être subdivisées en six variétés cliniques.

- **Absences simples avec altération isolée de la conscience.** Le sujet, souvent un enfant, s'immobilise, les yeux dans le vague, interrompant son activité en cours pendant une période variable, comprise entre cinq et deux minutes. La crise terminée, le sujet reprend son activité, ne gardant aucun souvenir de l'épisode.

- **Absence avec éléments cloniques.** L'altération de conscience s'associe à des myoclonies peu intenses, palpébrales ou buccales, rythmiquement répétées trois fois par seconde.
- **Absence avec éléments atoniques.** Elles s'accompagnent d'une diminution du tonus postural, entraînant un mouvement en flexion de la tête et parfois du tronc.
- **Absence avec éléments toniques.** Elles peuvent être limitées à une révulsion des globes oculaires ou comporter une extension de la tête avec rétroimpulsion du tronc.
- **Absence avec éléments automatiques,** particulièrement fréquents lorsque la crise se prolonge au-delà d'une trentaine de secondes, il s'agit le plus souvent d'automatismes gestuels simples.
- **Absence avec éléments végétatifs.** L'altération de la conscience s'accompagne de perturbations vasomotrices en règle discrètes : modification de la respiration, mydriase, énurésie...

Sur le plan clinique, les absences atypiques présentent des éléments toniques ou atoniques plus prononcés que dans les absences typiques. L'altération de la conscience, d'intensité variable, est souvent moins profonde. Le début et la terminaison de l'absence sont plus progressifs, sa durée plus longue.

b) Crises myocloniques

Les crises myocloniques sont caractérisées par des secousses musculaires brèves, en éclair, bilatérales et symétriques, de topographie et d'intensité variables, pouvant entraîner une chute lorsqu'elles sont intenses. Ces crises surviennent en l'absence d'altération perceptible de la conscience.

Lorsqu'elles concernent les membres supérieurs, elles peuvent provoquer un lâchage ou une projection d'objet. La survenue d'une myoclonie des membres inférieurs peut se traduire par une chute brutale sur les genoux. On peut aussi observer des myoclonies du chef avec un bref mouvement de la tête en avant. Les patients décrivent souvent les myoclonies comme un frisson, une décharge électrique, un tremblement, des secousses ou une maladresse. Ils peuvent aussi ressentir un éclair, un flash, un éblouissement qui peut orienter à tort vers une épilepsie partielle occipitale.

c) Crises cloniques

Les crises cloniques surviennent électivement chez le jeune enfant, parfois dans le cadre d'une convulsion fébrile. Elles sont constituées par des secousses cloniques bilatérales, souvent asymétriques, progressivement ralenties, de durée variable.

d) Crises toniques

Les crises toniques sont caractérisées par une contraction musculaire soutenue, non vibratoire, durant quelques secondes à une minute, toujours associée à une altération de la conscience et à des troubles végétatifs.

Les crises toniques peuvent s'observer en veille et en sommeil, leur expression est généralement plus discrète pendant le sommeil.

e) Crises atoniques

Les crises atoniques sont caractérisées par une diminution ou une abolition du tonus postural, entraînant, lorsqu'elles sont de brève durée, un affaissement du corps, parfois limité à une simple chute de la tête en avant. Lorsqu'elles sont prolongées, le sujet demeure au sol en état de résolution musculaire complète.

f) Crises tonico-cloniques

Les crises tonico-cloniques (« crises Grand mal ») débutent sans prodromes. Elles se déroulent en trois phases.

- **La phase tonique dure de 10 à 20 secondes.** Une contraction tonique soutenue intéresse l'ensemble de la musculature squelettique, d'abord en flexion puis en extension. La conscience est abolie d'emblée. Des troubles végétatifs importants (tachycardie, augmentation de la tension artérielle, mydriase, rougeur du visage, hypersécrétion bronchique...) surviennent. Une morsure de langue est possible. Progressivement, la tétanisation des muscles apparaît, conduisant à la phase clonique.

- **La phase clonique dure environ 30 secondes.** Le relâchement intermittent de la contracture musculaire tonique entraîne des secousses bilatérales, brusques, intenses, s'espçant progressivement pour s'interrompre brutalement. La respiration est abolie dès le début de la crise. Le visage est cyanosé.
- **La phase post-critique (ou résolutive) dure de quelques minutes à quelques heures.** Immédiatement après la phase clonique, le sujet, hypotonique, immobile, présente une obnubilation profonde de la conscience et un relâchement musculaire complet. Une perte d'urine, inconstante, peut alors être constatée. La respiration reprend alors, ample, bruyante, gênée par l'hypersécrétion bronchique et salivaire. Le niveau de conscience s'améliore progressivement, l'obnubilation faisant place à une confusion mentale d'intensité et de durée variable, parfois accompagnée d'automatismes.

Au décours de la crise, le patient se plaindra souvent de céphalées et de courbatures, parfois corrélées à une augmentation modérée des enzymes musculaires sériques, signe biologique indirect de la crise.

La morsure de la langue et la perte d'urine sont aléatoires et ne sont en aucun cas spécifiques de la nature épileptique de la crise.

2 – Crises partielles [1]

Les épilepsies partielles aussi appelées épilepsies focales, prennent naissance dans une zone limitée d'un hémisphère cérébral, elles associent des symptômes cliniques moteurs dans les crises simples à une altération de la conscience et/ou sensorielle dans les crises complexes.

Les atteintes sont variables selon l'aire cérébrale concernée (temporale, frontale, pariétale, occipitale) et une forme simple comme complexe peut, secondairement, se généraliser.

a) Crises partielles simples

Les crises partielles simples sont caractérisées par une intégrité de la conscience. Lorsqu'elles sont motrices et prolongées, elles peuvent être suivies d'une paralysie transitoire.

→ Crises partielles simples avec signes moteurs

On distingue, selon la topographie des zones corticales intéressées :

- les crises somatomotrices avec marche jacksonienne où la crise débute en une portion limitée d'un membre ou d'un hémiface ; la contraction tonique, suivie de secousses cloniques, s'étend alors de proche en proche ;
- les crises somatomotrices sans marche jacksonienne, avec manifestation le plus souvent cloniques d'une partie plus ou moins étendue d'un hémicorps ;
- les crises versives dont la signification topographique est variable.
- les crises posturales se caractérisent par une modification brutale de la position du corps ;
- les crises phonatoires sont de deux types : l'arrêt épileptique du langage (impossibilité de prononcer un seul mot) ou l'émission d'un langage pathologique (répétition rythmique d'une voyelle, d'un mot ou d'une phrase).

→ Crises partielles simples avec signes sensitifs ou sensoriels

On distingue :

- les crises somatosensitives qui se caractérisent par des manifestations somesthésiques (fourmillement, picotement...) ;
- les crises visuelles comportant des manifestations hallucinatoires (lueurs, éclairs...) ;
- les crises auditives (bruits, bourdonnements..) ;
- les crises olfactives : le sujet sent une odeur désagréable ;
- les crises gustatives, qui se traduisent par la perception d'un goût amer ou acide ;
- les crises vertigineuses (vertige rotatoire, chute, flottement...).

→ Crises partielles simples avec signes végétatifs

L'expression clinique est très variée : digestive, circulatoire et vasomotrice, énurétique ou respiratoire.

→ Crises partielles simples avec signes psychiques

Ces crises comportent une perturbation élective des fonctions corticales supérieures sans altération associée de la conscience. Elles peuvent comporter :

- des manifestations aphasiques ;

- des manifestations dysmnésiques et cognitives (sensation de « déjà vu », sentiment de familiarité ou d'étrangeté, état de rêve.) ;
- des manifestations instincto-affectives consistant le plus souvent en un sentiment désagréable de peur, d'anxiété, voire de terreur ;
- des manifestations psycho-sensorielles illusionnelles avec altération des perceptions réelles.

b) Crises partielles complexes

Les crises partielles complexes sont caractérisées par une altération initiale ou secondaire de la conscience et par une amnésie post-critique plus ou moins prononcée.

Elles s'accompagnent volontiers d'activités automatiques dont il existe de nombreuses variétés :

- automatismes oro-alimentaires (mâchonnements, activité de déglutition...) ;
- automatismes gestuels simples (mouvement des mains, frottements...) ;
- automatismes gestuels complexes (se boutonner, ranger des objets, déplacer des meubles...) ;
- automatismes verbaux variés (onomatopées, exclamation...) ;
- automatismes ambulatoires.

Il ne semble pas qu'une obnubilation de la conscience soit absolument nécessaire pour permettre l'éclosion des automatismes.

La classification internationale distingue :

- les crises partielles simples suivies d'une altération de la conscience ;
- les crises partielles complexes débutant d'emblée par une altération de la conscience.

C) Etiologie des épilepsies [1] [2]

Toute crise épileptique résulte de la conjonction de facteurs génétiques et de facteurs acquis. Selon les cas, l'un ou l'autre de ces facteurs est prédominant.

1 – Facteurs génétiques

L'intervention des facteurs génétiques dans les épilepsies humaines peut se faire selon plusieurs modalités : hérédité mendélienne ou plurifactorielle ou encore par d'autres modes de transmission.

Les épilepsies idiopathiques sont fortement corrélées à une prédisposition génétique dont le déterminisme est probablement multifactoriel.

Néanmoins, certains gènes ont pu être individualisés.

Les facteurs génétiques sont également présents dans les épilepsies partielles mais leur importance est difficile à évaluer.

Il est à noter que des gènes prédisposant à une pharmacorésistance de la maladie ont été identifiés.

La génétique a cependant amélioré la connaissance sur la physiopathologie de la maladie épileptique et contribué à souligner l'importance des canalopathies (pathologies induites par des anomalies moléculaires des canaux transmembranaires) en épileptologie. Cette approche n'a pas permis la commercialisation de nouveaux antiépileptiques.

2 – Facteurs acquis

a) Facteurs pré- et périnataux

Les facteurs prénataux et périnataux sont extrêmement variés.

Voici quelques causes prénatales : malformations, accidents vasculaires cérébraux (pendant la vie utérine), les infections du système nerveux central (toxoplasmose, cytomégalovirose), les intoxications médicamenteuses materno-fœtales.

Pendant la période néonatale : les encéphalopathies, les hémorragies intracrâniennes, les contusions cérébrales, les infections cérébro-méningées bactériennes (listériose) ou virales (herpex simplex), les troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie...), les

encéphalopathies toxiques (sédatifs à demi-vie longue consommés par la mère lors de la grossesse par exemple).

b) Maladies infectieuses

Les infections du système nerveux central peuvent provoquer des crises et une épilepsie ultérieure à tout âge de la vie :

- les infections parenchymateuses (encéphalites virales, méningo-encéphalites bactériennes) ;
- la neurocysticercose (cause principale d'épilepsie tardive dans les zones tropicales) ;
- l'infection par le VIH peut se manifester par des crises épileptiques (neurotropisme du virus ou survenue favorisée par immunodépression) ;
- maladies infectieuses (méningite tuberculeuse, neurosyphilis).

Chez les enfants de moins de cinq ans, les affections fébriles extra cérébrales (infections virales des voies aérodigestives supérieures, fièvre éruptive) peuvent entraîner, sous l'influence d'une prédisposition génétique, des convulsions hyperthermiques. On distingue :

- les convulsions fébriles simples : crise de brève durée dont le pronostic est excellent ;
- les convulsions fébriles sévères : crises prolongées, focales avec déficit post-critique ; ces crises nécessitent une prophylaxie des rechutes. Elles peuvent en effet entraîner une épilepsie partielle ultérieure par le biais de lésions cérébrales définitives.

c) Traumatismes crâniens

Il est connu depuis l'antiquité que des crises épileptiques peuvent se développer dans les suites des lésions cérébrales provoquées par un traumatisme crânien. Assez fréquente dans les suites des traumatismes crâniens de guerre (25 à 50 % des cas), l'épilepsie post-traumatique est rare dans les suites des traumatismes crâniens survenant dans la vie civile (0,5 à 5 % des cas).

d) Tumeurs cérébrales

Très rares chez l'enfant et l'adolescent, les épilepsies tumorales rendent compte de 10 à 15 % des épilepsies de l'adulte jeune et du sujet âgé.

Les crises partielles simples somato-sensitives, somatomotrices ou sensorielles sont fréquentes, de même que les crises secondairement généralisées, particulièrement lorsque la tumeur implique le lobe frontal. Les crises partielles complexes sont plus rares.

e) Facteurs toxiques, médicamenteux et métaboliques

La plupart de ces facteurs sont impliqués dans la provocation de crises isolées, liées à un contexte épileptogène transitoire.

→ Facteurs toxiques et médicamenteux

De nombreux médicaments abaissent le seuil épileptogène, c'est-à-dire le seuil de sensibilité neuronal aux stimuli. Ils diminuent donc l'efficacité des antiépileptiques et peuvent être à l'origine de récurrences comitiales.

Une fièvre potentialise encore plus leur action car elle est, elle-même, à l'origine d'un abaissement de ce seuil.

Parmi ces médicaments, il faut retenir :

- les médicaments psychotropes : les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs des mono-amines oxydases (IMAO), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou d'action duale, les sels de lithium ;
- les opiacés : dextropropoxyphène, tramadol ;
- les anticholinestérasiques indiqués dans la maladie d'Alzheimer ;
- les médicaments ayant une composante atropinique ;
- les sétrons (médicaments antiémétiques) ;
- voire certains antiépileptiques susceptibles d'aggraver des types particuliers de convulsions.

D'une façon moins importante, il importe de noter aussi le risque attaché :

- à certains antibiotiques : quinolones, lactamines à forte dose ;
- à divers anticancéreux ;
- aux anesthésiques locaux ;

- aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ;
- aux produits de contraste utilisés en imagerie.

Le recours à ces médicaments chez un patient épileptique équilibré doit imposer une surveillance accrue, voire une adaptation de son traitement.

L'excès de boissons alcoolisées est un facteur classique de provocation des crises chez un épileptique connu. L'alcool éthylique peut primitivement entraîner des crises dans trois situations :

- prise excessive et inhabituelle d'une grande quantité d'alcool ;
- sevrage alcoolique absolu ou relatif chez un intoxiqué chronique ;
- épilepsie alcoolique proprement dite (alcoolique chronique).

Chez les toxicomanes la consommation de cocaïne et d'amphétamines peut induire des crises convulsives.

→ Facteurs métaboliques

Les modifications aiguës de l'équilibre glycémique et hydroélectrique sont particulièrement épileptogènes comme les hypoglycémies, les hyperglycémies avec hyperosmolarité, les hyponatrémies ou encore les hypocalcémies.

f) Epilepsies et affections du système nerveux central

Des crises épileptiques peuvent survenir lors du cours évolutif d'une sclérose en plaque.

Des crises épileptiques ne sont pas habituelles dans la maladie d'Alzheimer ou dans la chorée de Huntington.

II) Traitements de l'Épilepsie

A) Généralités [1] [2]

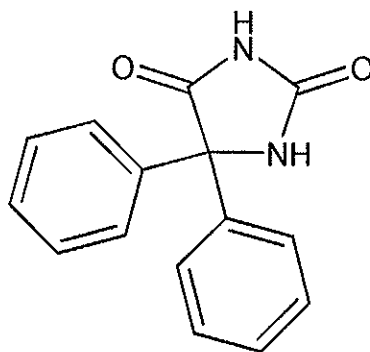
Le choix d'un traitement antiépileptique repose sur le diagnostic précis du type des crises. Une bonne connaissance de la pharmacologie des médicaments est essentielle, d'où la classification qui suit. Le thérapeute devra également évaluer le contexte social et psychologique dans lequel s'inscrit le patient épileptique. Un traitement chirurgical pourra parfois être envisagé lorsque l'épilepsie est rebelle.

Le traitement antiépileptique doit souvent associer un traitement des troubles anxio-dépressifs et des troubles du comportement associés à l'épilepsie, toutefois il ne faut pas oublier que les antidépresseurs tricycliques comme les antipsychotiques peuvent diminuer le seuil épiléptogène. Une supplémentation en vitamine D et en Calcium peut être indiquée dans les formes sévères de maladie épiléptique, notamment chez les patients dont la mobilité est réduite.

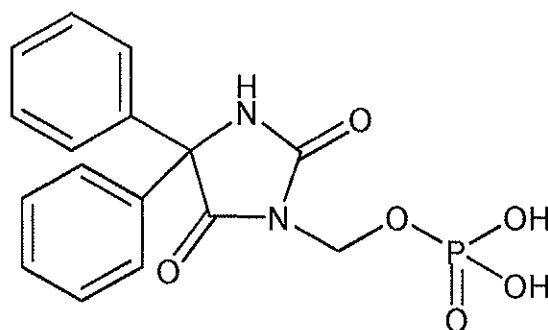
B) Classifications des antiépileptiques selon leur mécanisme d'action [1] [4] [5]

1 – Effet stabilisateur des membranes cellulaires par blocage des canaux sodium voltage-dépendant

a) Phénytoïne et fosphénytoïne



Phénytoïne



Fosphénytoïne

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
phénytoïne	DI-HYDAN®	Comprimé sécable	100 mg	II
Fosphénytoïne sodique	PRODILANTIN®	Ampoules injectables	75 mg/ml	II, RUH

→ POSOLOGIE

Chez l'adulte la posologie peut aller de 2 à 6 mg/kg/ jour soit 3 comprimés en moyenne en une ou deux prises orales.

Chez l'enfant la posologie peut aller de 3 à 8 mg/kg/jour soit au maximum un comprimé par jour si l'enfant a moins de 5 ans, 1 à 2 comprimés par jour s'il a moins de 10 ans et 2 à 3 comprimés par jour s'il a moins de 15 ans.

La fosphénytoïne sodique est un précurseur métabolique de la phénytoïne qui est plus facile à administrer mais aussi mieux toléré localement. Elle est indiquée dans l'état de mal épileptique en complément des benzodiazépines pour la prévention et le traitement des crises convulsives ou pour substituer la forme orale lorsque l'administration est impossible ou contre indiquée. La dose de charge est d'alors 15 mg d'équivalent de phénytoïne/kg en perfusion IV (1,5 mg de fosphénytoïne sodique équivaut à 1 mg d'équivalent de phénytoïne).

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité ou une intolérance connue aux hydantoïnes, mais également en cas d'absences ou d'allaitement.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

La phénytoïne est un antiépileptique au large spectre d'activité utilisable dans les crises tonico-cloniques généralisées et partielles (mais pas dans les absences et les crises myocloniques). C'est un médicament de choix dans le traitement des états de mal convulsif (voie veineuse)

Malgré son efficacité, son utilisation en première intention dans le traitement au long cours de l'épilepsie n'est pas conseillée. En effet, la pharmacocinétique du médicament, non linéaire se caractérise par une marge thérapeutique étroite. A partir d'un certain seuil, une augmentation minime de la dose administrée provoque une brutale élévation du taux plasmatique, entraînant des signes d'intoxication (nystagmus) il faut donc réaliser des dosages plasmatiques.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

La phénytoïne a des effets « cosmétologiques » marqués : hypertrophie gingivale, hirsutisme, épaissement des traits du visage, acné...

Elle a des effets délétères dont certains à long terme sur la fonction cérébelleuse et sur les facultés cognitives.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Il faut réaliser une surveillance régulière de la numération de la formule sanguine (NFS), des plaquettes, des gencives et de la peau.

En cas d'utilisation prolongée il faut réaliser une adjonction systématique de vitamine D et d'acide folique.

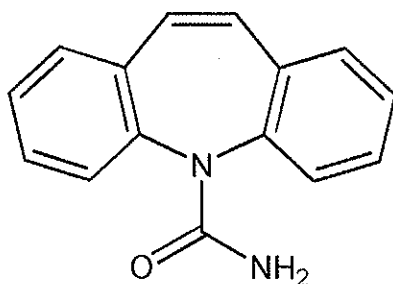
En cas de grossesse il faut prévenir le syndrome hémorragique du nouveau né avec administration de vitamine K.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Elles sont très nombreuses car la phénytoïne est un inducteur enzymatique.

Les associations déconseillées sont les suivantes : contraceptifs oraux (inactivation possible : il faut alors utiliser une autre méthode, en particulier locale), chloramphénicol, cimétidine, disulfirame, phénylbutazone, rétinoïde, saquinavir, sulfamides, mitoxantrone.

b) Carbamazépine



Carbamazépine

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Carbamazépine	TEGRETOL LP® CARBAMAZEPINE LP®	Comprimé sécable	200, 400 mg	II
Carbamazépine	TEGRETOL ® CARBAMAZEPINE®	Comprimé sécable	200 mg	II
Carbamazépine	TEGRETOL ®	suspension	Flacon de 150 ml à 100 mg/mesure	II

→ POSOLOGIE

La posologie usuelle chez l'adulte et l'adolescent est de 10 à 15 mg/kg/j avec une dose initiale de 400 mg/j (dose augmentée par palier tous les 3 à 7 jours) en deux prises par jour.

La posologie usuelle chez l'enfant est de 10 à 20 mg/kg/j avec une dose initiale de 200 mg/j pour les enfants de plus de 6 ans et 100 mg/j pour ceux de moins de 6 ans (dose augmentée par palier tous les 3 à 7 jours) en deux prises par jour.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité à la carbamazépine, en cas de bloc auriculo-ventriculaire, d'absences, d'antécédents d'hypoplasie médullaire, de porphyrie aiguë intermittente et enfin en cas d'allaitement.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

La carbamazépine, synthétisée en 1961, possède un large spectre d'activité : épilepsies partielles et crises tonico-cloniques. C'est un médicament de choix dans le traitement des épilepsies partielles, en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance clinique et de l'absence de perturbation des fonctions cognitives lors des traitements au long cours. Les formes galéniques à libération prolongée permettent de limiter le nombre de prise quotidienne à deux.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Lors de la mise en route du traitement, une éruption érythémateuse et prurigineuse survient dans 2 à 5 % des cas et impose l'arrêt de traitement. Il peut aussi y avoir apparition de neutropénie (2 %), thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, hépatite, hyponatrémie...

Une sensation de malaise général, liée à un surdosage transitoire, avec nausées, diplopie, asthénie, difficultés de concentration, est pratiquement constante lorsque l'ascension posologique a été trop rapide.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Il faut réaliser un bilan hépatique et un hémogramme de façon préalable puis régulière.

En cas de grossesse il faut prévenir le syndrome hémorragique du nouveau né avec administration de vitamine K.

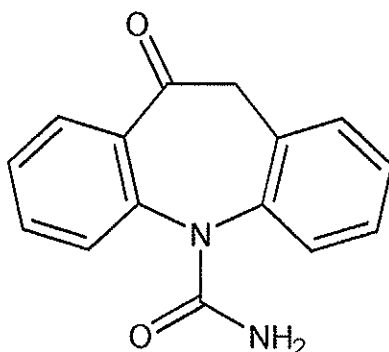
→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La carbamazépine a des effets inducteurs enzymatiques marqués sur les autres médicaments.

Elle est contre-indiquée en association avec les IMAO non sélectifs.

Elle est déconseillée en association avec les contraceptifs oraux, la clozapine, le dextropropoxyphène, l'isoniazide, le lithium, les macrolides, les rétinoïdes, le valpromide et l'alcool.

c) Oxcarbazépine



Oxcarbazépine

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Oxcarbazépine	TRILEPTAL®	Comprimé sécable	150, 300, 600 mg	II
Oxcarbazépine	TRILEPTAL®	Suspension buvable	60mg/mL	II

→ POSOLOGIE

La dose utile chez l'adulte est de 10 à 30 mg/kg/jour soit 600 à 2400 mg/jour en deux prises. La dose initiale de 600 mg/jour pourra donc être augmentée par palier de 600 mg/jour tous les sept jours jusqu'à la réponse désirée.

Chez l'enfant, la dose initiale recommandée est de 8 à 10 mg/kg/jour, et pourra être augmentée par palier de 10mg/kg/jour tous les sept jours sans dépasser 30 à 46 mg/kg/jour.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont l'hypersensibilité connue à l'oxcarbamazépine ou à l'un des excipients, la grossesse (effet tératogène), et l'allaitement.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

L'oxcarbamazépine est un antiépileptique chimiquement proche de la carbamazépine, ayant moins de réactions allergiques et présentant un meilleur profil de tolérance. Tout comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine est un inhibiteur des canaux sodiques.[2]

Cette molécule est utilisée dans le traitement des crises d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. Elle peut être prescrite en première intention ou en association. Elle ne peut pas être administrée en cas d'épilepsie idiopathique.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Les effets indésirables sont similaires à ceux de la carbamazépine mais moins prononcés et plus rares hormis une hyponatrémie rarement symptomatique.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Un bilan préalable comprenant la natrémie, un bilan hépatique et rénal et un hémogramme sera effectué, puis la natrémie sera surveillée régulièrement.

En cas d'hyponatrémie, il faut réaliser une restriction hydrique ou bien diminuer les doses voire arrêter le traitement.

L'utilisation doit être prudente en cas d'insuffisance cardiaque ou de troubles de la conduction.

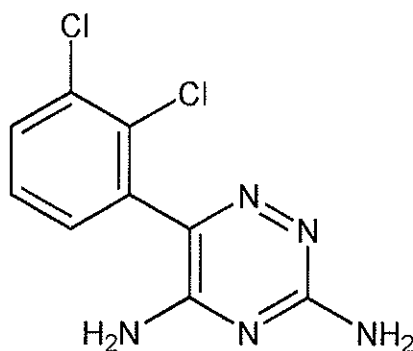
En cas d'insuffisance rénale, les doses seront réduites de moitié.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les IMAO non sélectifs sont également contre-indiqués avec l'oxcarbamazépine.

La discrétion des effets d'induction hépatique simplifie le problème des interactions médicamenteuses cliniquement significatives sauf avec les contraceptifs oraux dont l'efficacité reste diminuée.

d) Lamotrigine



Lamotrigine

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Lamotrigine	LAMICSTART®	Comprimé	50, 25 mg (instauration du traitement)	I
Lamotrigine	LAMICTAL®	Comprimé orodispersible ou à mâcher	200, 100, 50, 25, 5 et 2 mg	I

→ POSOLOGIE

Le conditionnement « instauration du traitement » à 25 mg doit être utilisé le premier mois de traitement lorsque la lamotrigine est coprescrite avec du valproate de sodium ou avec des antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. La dose d'entretien est alors atteinte par palier de 25 à 50 mg tous les 7 à 14 jours en utilisant le conditionnement habituel (comprimés dispersibles), pour atteindre 100 à 200 mg par jour en une ou deux prises.

Des comprimés à 2 et 5 mg sont disponibles depuis peu pour les épilepsies pédiatriques. La posologie sera également atteinte progressivement pour atteindre un maximum de 400 mg/jour en cas de coprescription avec un inducteur enzymatique ou 200 mg/jour si cette coprescription n'a pas lieu.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont des antécédents d'hypersensibilité connue à la lamotrigine ou à un des excipients, des altérations graves des fonctions hépatiques, la grossesse (molécule tératogène), l'allaitement et enfin les enfants de moins de deux ans.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

La lamotrigine est une phényltriazine qui agit par inhibition des canaux sodiques et des canaux calciques et a été initialement développé pour ses propriétés antifoliques. [2]

L'absorption est rapide et la biodisponibilité totale, avec une demi-vie longue.

Elle est indiquée dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles, en monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans et en association

chez l'enfant de 2 à 12 ans. Elle entraîne une réduction de 50% au moins de la fréquence des crises chez un quart des patients.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

En cas d'éruptions cutanées il faut arrêter le traitement car cet effet indésirable peut mettre en jeu le pronostic vital (syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, œdème de Quinck). Ceci survient lorsque l'adaptation posologique n'a pas été respectée (posologie initiale trop élevée, augmentation trop rapide des doses, association au valproate de sodium qui double la demi-vie de la lamotrigine).

Il peut y avoir une prise de poids dans 12 % des cas.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Il faut respecter strictement les contre-indications et les paliers pour l'adaptation des doses et éviter sauf nécessité l'association au valproate de sodium.

Il faut surveiller le patient lors de l'instauration du traitement et arrêter le traitement en cas d'éruptions cutanées.

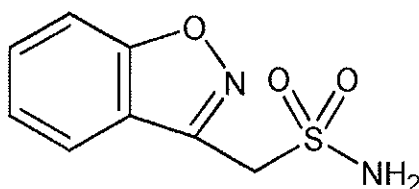
En cas d'arrêt du traitement, il faut réduire si possible progressivement la posologie sur 2 semaines pour éviter une recrudescence des crises.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association au valproate de sodium est déconseillée.

En cas de coprescription avec les contraceptifs oraux ou les inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone), il faut augmenter, voire même doubler les doses de lamotrigine.

e) Zonisamide [6]



Zonisamide

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Zonisamide	ZONEGRAN®	Gélules	25, 50, 100 mg	II*

* réservé aux spécialistes en neurologie.

→ POSOLOGIE

Le traitement est initié à la dose de 25 mg deux fois par jour puis la posologie est augmentée à 100 mg/jour après une semaine, puis si besoin par palier hebdomadaire de 100 mg jusqu'à la dose de 300 à 500 mg/jour en une ou deux prises.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité au zonisamide, aux sulfamides ou à l'excipient ainsi qu'en cas de grossesse et d'allaitement.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

Le zonisamide est commercialisé en France depuis 2006 cela fait déjà une dizaine d'années qu'il est commercialisé au Japon. Comme tous les médicaments actifs seulement à doses relativement élevées, on lui a décrit plusieurs mécanismes d'action mais l'effet antiépileptique résulterait principalement d'une inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants.

Sa cinétique est linéaire ; une demi-vie d'élimination de 60 heures autorise une administration unique quotidienne.[2]

Il est indiqué dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire en complément d'autres antiépileptiques insuffisamment efficaces

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Parmi les effets indésirables du zonisamide, on peut signaler diverses manifestations neuropsychiatriques (agitation, irritabilité, somnolence, vertiges, dépression...), des éruptions parfois graves, une réduction de la sudation augmentant le risque d'hyperthermie, des calculs rénaux. Ils sont probablement dose-dépendants.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Sous zonisamide de nombreuses constantes doivent être surveillées comme la numération de formule sanguine, les plaquettes, la créatinémie...

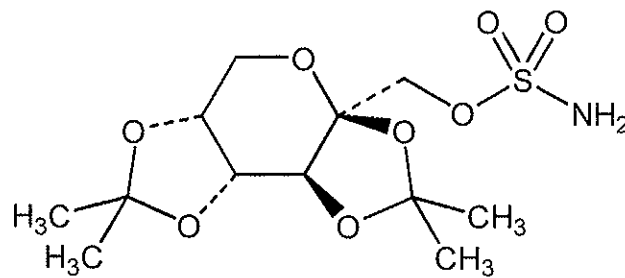
Les femmes en âge de procréer doivent bénéficier d'une contraception efficace et ce jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. En période chaude, le sujet doit se réhydrater régulièrement.

L'arrêt du traitement doit se faire de façon progressive.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il est déconseillé d'associer le zonisamide avec d'autres médicaments responsables de lithiases urinaires.

f) Topiramate



Topiramate

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Topiramate	EPITOMAX ®	gélules	15, 25, 50 mg	I
Topiramate	EPITOMAX ®	Comprimé	50, 100, 200 mg	I

→ POSOLOGIE

Chez l'adulte le traitement est introduit à la dose de 50 mg/jour le soir pendant 7 jours puis elle est augmentée par palier de 50 à 100 mg par semaine jusqu'à 100 à 600 mg/jour en 2 prises.

Chez l'enfant de plus de 2 ans, le traitement est débuté à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour le soir pendant une semaine puis la dose est augmentée par palier de 0,5 à 1 mg/kg/semaine jusqu'à 3 à 9 mg/kg/jour.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité connue au produit ou aux sulfamides, la grossesse, et l'allaitement.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

Le topiramate est un inhibiteur des canaux sodiques et calciques, stimulant l'activité GABAergique et bloquant les récepteurs du glutamate. [2] La biodisponibilité est totale avec une demi-vie longue et une faible fixation protéique.

Cet antiépileptique au large spectre est indiqué en monothérapie ou en addition aux autres antiépileptiques, dans les épilepsies partielles de l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans, ainsi que dans les épilepsies comportant des crises généralisées convulsives réfractaires.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

La tolérance neuropsychiatrique du topiramate est parfois moyenne, avec sédation, troubles de la concentration et du langage, modification du comportement. C'est pourquoi les doses doivent être augmentées progressivement. Le médicament possède de plus un effet anorexigène net. Le risque de lithiase rénale étant augmenté, il est contre indiqué chez les personnes qui ont pour antécédent des coliques néphrétiques.

Récemment, des cas de glaucome secondaire à angle fermé ont été décrits en début de traitement. Les symptômes comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle accompagnée ou non d'une douleur oculaire.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

En cas de symptômes de glaucome, il faut arrêter immédiatement le médicament et consulter un ophtalmologue qui prendra la pression oculaire.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie devra être diminuée de moitié.

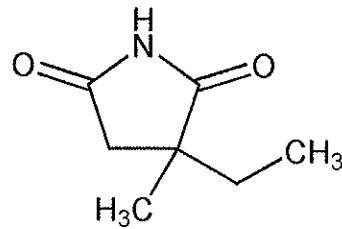
→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association avec les contraceptifs oraux est déconseillée (risque d'inactivation), ainsi qu'avec les produits pouvant induire la formation de calculs urinaires.

Les associations avec la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate de sodium ou encore avec la digoxine sont à utiliser avec précaution.

2 – Blocage des canaux calciques voltage-dépendant de type T

a) Ethosuximide



Ethosuximide

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Ethosuximide	ZARONTIN ®	sirop	Flacon de 200 mL à 250 mg/5mL	II

→ POSOLOGIE

La dose efficace sera atteinte par palier en commençant par 250 mg/jour chez l'enfant de moins de 6 ans ou 500 mg/jour chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte, puis en augmentant la posologie de 250 mg tous les 4 à 7 jours sans dépasser 30 mg/kg/jour chez l'enfant (1 gramme/jour) et 20 mg/kg/jour chez l'adulte (2 grammes/jour)

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont des antécédents d'hypersensibilité aux succinimides, une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, un déficit en sucrase-isomaltase.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

L'éthosuximide est un antiépileptique de la famille des succinimides qui agit dans le petit mal épileptique (absences, myoclonies, crises atoniques) en supprimant l'activité paroxystique caractéristique des crises.

Il peut être utilisé en deuxième intention en monothérapie suite à l'échec de l'acide valproïque, puis si nécessaire en association avec l'acide valproïque ou avec le clonazépam.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Des troubles digestifs (anorexie, nausée, vomissements, douleurs abdominales...) peuvent apparaître lors de la mise en place du traitement mais ils cèderont dès la réduction de la posologie.

Des troubles sanguins (leucopénie, éosinophilie...) et cutanés (urticaires, rash...) ont été rapportés.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

En cas d'absences associées à des crises de grand mal épileptique ou d'épilepsie partielle il faut ajouter un autre antiépileptique actif.

L'hémogramme, les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillés régulièrement.

L'utilisation de l'éthosuximide est à éviter en cas de grossesse ou d'allaitement.

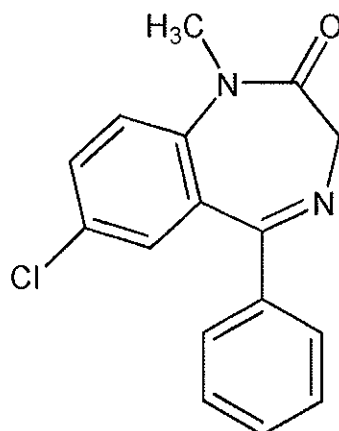
→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'éthosuximide doit être utilisé avec précaution avec la carbamazépine.

3 – Augmentation de l'action inhibitrice de l'acide gamma aminobutyrique (GABA)

a) Par action agoniste sur le récepteur ionophore-chlore GABA

→ Benzodiazépines (Diazépam, Nitrazépam, Clonazépam, Clobazam)



Diazépam

Principales benzodiazépines utilisées dans le traitement des épilepsies :

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Diazépam	VALIUM ®	Amp inj Comprimés Solution buvable sirop	10 mg 2, 5, 10 mg 10 mg/30 gtes 2 mg/5 mL	I
Nitrazépam	MOGADON ®	comprimés	5 mg	I
Clonazépam	RIVOTRIL ®	Comprimés Amp inj Solution buvable	2 mg 1 mg 1 mg/10 gtes	I
Clobazam	URBANYL ®	Gélules comprimés	5 mg 10, 20 mg	I

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité connue aux benzodiazépines, une insuffisance respiratoire, des apnées du sommeil, une myasthénie.

→ POSOLOGIES, PROPRIETES ET INDICATIONS

Les benzodiazépines ayant un effet anticonvulsivant sont utilisées en première intention dans la crise d'épilepsie et l'état de mal épileptique pour leur action rapide.

Néanmoins, leur emploi dans le traitement chronique des épilepsies reste limité. En effet après quelques semaines et dans la moitié des cas, des phénomènes de tolérance apparaissent, de plus, une dépendance (recrudescence des crises lors du sevrage) est fréquente, rendant difficile l'arrêt du traitement.

Le diazépam et le clonazépam par voie intraveineuse sont utilisés dans le traitement d'urgence de l'état de mal.

Le diazépam par voie rectale est utile dans la prévention et le traitement des convulsions fébriles prolongées à raison de 10 mg pour l'adulte, 0,5 mg/kg pour l'enfant et le nourrisson, ces doses pouvant être répétées dans les 5 min si besoin. Le diazépam agit plus vite par voie intrarectale (en moins de 5 min) ou par voie orale (en 30 à 60 min) que par voie intra-musculaire qui est par ailleurs douloureuse.

Le clobazam et le nitrazépam per os sont utilisés en traitement adjuvant de certaines épilepsies rebelles.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Les effets indésirables pourront varier en fonction de la posologie et de la sensibilité individuelle. On note l'apparition de somnolence, de difficultés de concentration, d'hypotonie, de sensations ébrieuses et de réactions paradoxales (notamment syndrome d'amnésie-automatisme).

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

L'injection intraveineuse de benzodiazépine suppose de disposer d'un matériel de réanimation respiratoire.

Les benzodiazépines sont à utiliser avec prudence chez les insuffisants respiratoires.

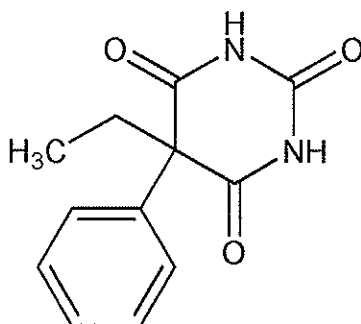
Elles sont à éviter lors du premier trimestre de grossesse (risque tératogène faible), et il ne faut pas administrer de fortes doses au troisième trimestre (risque de détresse respiratoire du nouveau-né).

Les benzodiazépines passent dans le lait.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association avec l'alcool est déconseillée.

→ Phénobarbital



Phénobarbital

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Phénobarbital	GARDENAL ®	Comprimés Injectable	10, 50, 100 mg Flacon 40mg et 100 mg qui est RUH	II
Phénobarbital	APAROXAL ®	comprimés	100 mg	II
Phénobarbital + caféine	ALEPSAL ®	comprimés	15, 50, 100, 150 mg	II

→ POSOLOGIE

Par voie orale, la posologie usuelle est de 2 à 3 mg/kg/jour chez l'adulte (120 à 150 mg), et de 3 à 4 mg/kg/jour chez l'enfant, en une ou éventuellement deux prises quotidiennes.

Les posologies par voie intraveineuses sont : 10 mg/kg/jour chez l'adulte, 20 à 40 mg/kg/jour chez l'enfant et 10 à 20 mg/kg/jour chez le nourrisson en une ou deux injections.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont des antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques, une insuffisance respiratoire, des porphyries, l'allaitement.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

Le phénobarbital est actif dans toutes les formes d'épilepsie à l'exception des absences typiques. Il semble particulièrement efficace dans les crises convulsives généralisées. Son faible coût en fait l'épileptique le plus prescrit au monde. Sa demi-vie est longue et sa cinétique est régulière, ce qui permet une prescription en monoprise quotidienne.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Malgré ces qualités, le phénobarbital ne devrait plus être prescrit en monothérapie de première intention en raison de la fréquence de ses effets indésirables.

En début de traitement, outre la possibilité d'éruptions cutanées allergiques, une sédation chez l'adulte et une excitation chez l'enfant sont fréquents. Lors de traitements chroniques, une diminution de la vivacité intellectuelle et de la capacité de concentration peuvent être problématiques chez l'enfant.

Les effets indésirables rhumatologiques s'expriment à moyen ou à long terme par différents syndromes dont la maladie de Dupuytren.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Il faut éviter l'arrêt brutal du phénobarbital car il existe un risque important de recrudescence des crises.

Il faut respecter une adjonction systématique de vitamine D chez l'enfant (prophylaxie du rachitisme) et d'acide folique.

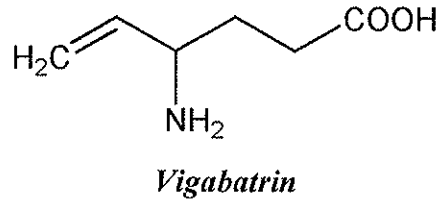
Le phénobarbital ayant un risque tératogène très faible, le traitement de la femme enceinte est possible tout en prévenant un syndrome hémorragique par l'apport de vitamine K.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le phénobarbital est un inducteur enzymatique particulièrement puissant, modifiant profondément la pharmacocinétique des antiépileptiques associés mais aussi celle d'autres médicaments, comme les antivitamines K, les contraceptifs oraux et les rétinoïdes.

b) Par inhibition de la dégradation

→ Vigabatrin



DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Vigabatrin	SABRIL®	Comprimés sécables, sachets.	500 mg	I *

* prescription initiale réservée aux neurologues, pédiatres ou neuro-psychiatre (renouvellement par tout médecin)

→ POSOLOGIE

Chez l'adulte, le traitement est débuté à 2 grammes/jour puis cette posologie sera augmentée par palier de 0,5 à 1 grammes/jour pour atteindre 4 grammes/jour.

Chez l'enfant, le traitement est débuté à 40 mg/kg/jour puis cette posologie sera augmentée par palier pour atteindre un maximum de 100 mg/kg/jour.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité ou une toxicité oculaire connue due au produit.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

Le vigabatrin est un antiépileptique qui agit en inhibant de façon irréversible la GABA-transaminase élevant ainsi le taux intracérébral du GABA, ce dernier étant le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central.

L'inhibition étant irréversible, la durée d'action de la molécule est prolongée ce qui autorise une monoprise quotidienne.

Le vigabatrin a pour indications le traitement des épilepsies rebelles aux autres traitements, notamment les épilepsies partielles, en complément des traitements antérieurs.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Le principal effet indésirable grave du vigabatrin est sa toxicité oculaire généralement irréversible et asymptomatique qui se traduit par un rétrécissement concentrique du champ visuel parfois associé à une baisse définitive de l'acuité visuelle. Ce rétrécissement peut survenir au-delà du premier mois de traitement mais il peut aussi s'installer au bout de plusieurs années. Cet effet indésirable serait dû à une toxicité directe sur la rétine périphérique.

Une psychose aiguë réversible, rare peut survenir chez des patients prédisposés.

Les effets indésirables dose-dépendants comportent une asthénie fréquente en début de traitement mais transitoire ainsi qu'un effet orexigène.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le législateur impose une surveillance ophtalmique, dont le champ visuel tous les 3 à 6 mois, avec examen ophtalmique au moindre signe et un arrêt immédiat du traitement en cas de toxicité oculaire.

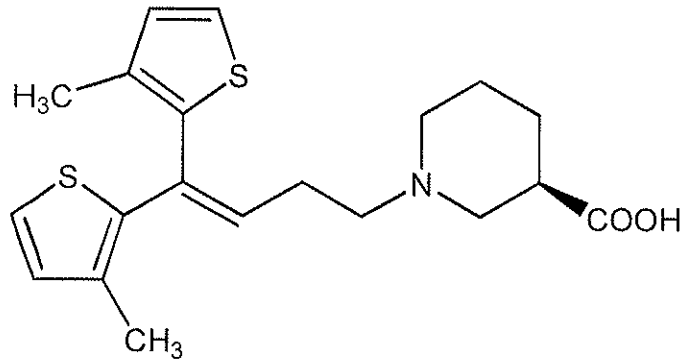
De plus, l'usage du vigabatrin est restreint aux indications « de nécessité absolue », « lorsque toutes les associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées ».

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses sont limitées, il faut prendre en compte une réduction des taux plasmatiques de la phénytoïne de l'ordre de 20 %, mais sans conséquences cliniques, lorsqu'elle est associée au vigabatrin.

c) Par inhibition de la recapture synaptique du GABA

→ Tiagabine



Tiagabine

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Tiagabine	GABITRIL ®	Comprimés sécables	5, 10, 15 mg	I

→ POSOLOGIE

La dose initiale est de 7,5 à 15 mg/jour en trois prises aux repas, cette dose sera augmentée par palier hebdomadaires de 5 à 15 mg/jour jusqu'à la dose d'entretien qui est de 15 à 30 mg/jour pour les patients non traités par inducteurs enzymatiques et de 30 à 50 mg/jour (voire jusqu'à 70 mg/jour) pour les patients traités par inducteurs enzymatiques.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont des antécédents d'hypersensibilité à la tiagabine ou à l'un des constituants, une insuffisance hépatique sévère, et enfin les épilepsies généralisées comme les formes idiopathiques comportant des absences et syndrome de Lennox-Gastaut.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

La tiagabine est un inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA, à la fois au niveau neuronal et glial, ce qui élève sa concentration cérébrale. La molécule est rapidement absorbée, fortement métabolisée, est liée à 95 % aux protéines plasmatiques. La demi-vie est de 7 à 9 heures. La posologie est augmentée lorsque le patient est traité par inducteurs enzymatiques car ces derniers accélèrent l'élimination de la tiagabine.

Les indications sont les épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques si ceux-ci sont insuffisamment efficaces, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Des sensations vertigineuses avec étourdissements, une asthénie, une somnolence ou encore des céphalées et des tremblements résument les effets indésirables. Ils seront évités grâce à une augmentation posologique progressive ou encore une prise des comprimés en fin de repas.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Un bilan hépatique avec une numération de formule sanguine et plaquettaire seront réalisés avant la mise en place du traitement puis de façon régulière.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, les doses devront être réduites ou espacées.

Le traitement ne devra pas être arrêté brutalement mais si possible sur deux à trois semaines.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

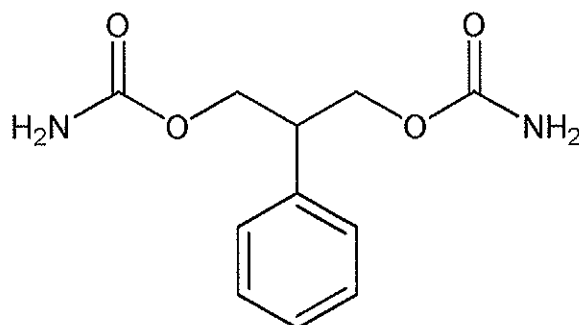
La tiagabine est dépourvue d'effet inducteur enzymatique rendant une contraception orale possible. Les seules associations à prendre en comptes sont celles avec les inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine).

4 – Inhibition de la libération d'acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate

En plus d'agir en stabilisant les membranes neuronales, la lamotrigine agit également en inhibant la libération des neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate ou l'aspartate.

5 – Blocage du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

a) Felbamate



Felbamate

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Felbamate	TALOXIA ®	Comprimés	400, 600 mg	I*
Felbamate	TALOXIA ®	Suspension buvable de 230 ml	600 mg/ 5 ml	I

* Prescription réservée aux neurologues et pédiatres hospitaliers.

→ POSOLOGIE

Pour les enfants de plus de 14 ans et les adultes, la dose initiale est de 600 à 1200 mg/jour administrée en 2 à 3 prises puis cette posologie sera augmentée par palier de 600 à 1200 mg chaque semaine pour atteindre jusqu'à 3600 mg/jour maximum en 3 à 4 prises.

Pour les enfants de 4 à 14 ans, la dose initiale est de 7,5 à 15 mg/kg/jour administrée en 2 à 3 prises puis cette posologie sera augmentée par palier de 7,5 à 15 mg/kg/jour chaque semaine pour atteindre jusqu'à 45 mg/kg/jour (3600 mg/jour maximum) en 3 à 4 prises.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont des antécédents de troubles hématologiques ou hépatiques ainsi qu'une hypersensibilité connue au felbamate ou à ses excipients.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

Le felbamate a été synthétisé à partir de la famille des carbamates, il bloque les canaux sodiques, calciques et antagonise les récepteurs NMDA et AMPA.(3) Son absorption est rapide et sa biodisponibilité est élevée. Il s'agit d'un inhibiteur enzymatique puissant qui subit les actions métaboliques d'autres médicaments (acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne) en augmentant leurs taux plasmatiques.

Son indication est actuellement limitée aux patients présentant un syndrome de Lennox- Gastaut réfractaire aux autres traitements.

Le syndrome de Lennox-Gastaut a été décrit par un neurologue américain, William G. Lennox (1884-1960), et un neurobiologiste français, Henri Gastaut (1915-1995). Il s'agit d'un syndrome épileptique de l'enfant associant des crises épileptiques polymorphes, des anomalies à l'EEG et un important ralentissement du développement psycho-moteur. [2]

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Malgré son efficacité importante, le felbamate a une tolérance moyenne avec des effets graves hématologiques et hépatiques, avec un risque d'aplasie médullaire (1 cas sur 400, survenant 2 à 12 mois après le début mais parfois plus tôt u plus tard, même après l'arrêt du traitement, mortelle dans 30% des cas), et un risque d'insuffisance hépatique aiguë qui peut s'avérer mortelle dans 30 % des cas. D'autres troubles comme une anorexie, des étourdissements peuvent survenir.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Ces graves effets indésirables expliquent le fait que la prescription du felbamate est réservée aux neurologues et pédiatres expérimentés dans le traitement de l'épilepsie tout en informant les patients des risques potentiellement mortels d'aplasie médullaire et d'insuffisance hépatique aiguë.

Une surveillance clinique des plaquettes, une numération de la formule sanguine ainsi qu'un bilan hépatique seront réalisés préalablement ainsi que tous les 15 jours. En cas de neutropénie, de thrombopénie ou de troubles hépatiques, le traitement sera immédiatement arrêté.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

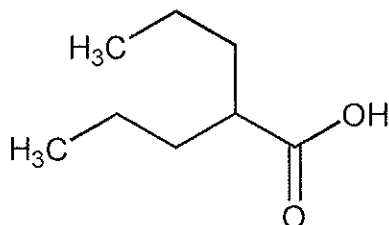
Il faut réduire la posologie de 20 à 30 % de l'acide valproïque, de la carbamazépine et de la phénytoïne lorsqu'ils sont associés au felbamate.

6 – Blocage des récepteurs au glutamate de type kaïnate / AMPA

En plus d'inhiber les canaux sodiques et calciques, stimulant l'activité GABAergique, le topiramate (Épitomax), bloque les récepteurs du glutamate qui est un neurotransmetteur excitateur.

7 – Mécanismes non connus

a) Valproate



Acide valproïque

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Acide valproïque, valproate de sodium	DEPAKINE CHRONO ®	Comprimés sécables LP	500 mg	II
Acide valproïque, valproate de sodium	DEPAKINE ®, VALPROATE ®	Comprimés enrobés	500, 200 mg	II
Acide valproïque, valproate de sodium	DEPAKINE ®, VALPROATE ®	Flacon de 40 ml avec seringue graduée tous solutés buvables	200 mg/ml	II
Acide valproïque, valproate de sodium	DEPAKINE ®	Flacon de 150 ml avec seringue graduée tous	57,64 mg/ml	II
Acide valproïque, valproate de sodium	MICROPAKINE®	sachet	100, 250, 500, 750, 1000 mg	II
Acide valproïque, valproate de sodium	DEPAKINE ® injectable	Flacon, en perfusion IV	400 mg/flacon + 4 ml d'eau ppi	II

→ POSOLOGIE

La posologie usuelle est de 30 mg/kg/jour chez l'enfant, en deux prises, sous forme de solution buvable ou de microgranules à libération prolongée (Micropakine ®). Chez l'adolescent et l'adulte, la posologie est de 20 à 30 mg/kg/jour en utilisant les comprimés à libération prolongée de préférence qui seront administrés en une ou deux prises. Le traitement doit être introduit progressivement, avec une posologie initiale de 250 à 500 mg, puis les doses seront augmentées tous les 2 à 3 jours pour obtenir une posologie optimale en une semaine.

La présentation sous forme injectable est réservée au traitement de l'épilepsie lorsque la voie orale est momentanément inutilisable (cette période ne doit pas excéder 3 jours) ou lors du traitement de l'état de mal épileptique.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité au produit, des antécédents d'hépatite médicamenteuse, en cas d'hépatite aiguë ou chronique ou encore de porphyrie hépatique, et enfin, en cas d'association avec la méfloquine.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

Le valproate, sel sodique de l'acide dipropylacétique ou acide valproïque, synthétisé dès 1882, est un solvant organique dont les propriétés antiépileptiques ont été découvertes par hasard en 1963. Cet antiépileptique est largement prescrit car son spectre est très large et il est actif sur tous les types de crises.

En effet, son efficacité est remarquable dans les épilepsies généralisées idiopathiques qui constituent son indication privilégiée. En ce qui concerne les épilepsies partielles, son efficacité est comparable à celle des produits de référence dans ce domaine comme la phénitoïne ou la carbamazépine. Lors d'une administration chronique, sa tolérance est très bonne car l'altération des fonctions cognitives est très minime. Le valproate n'est pas porteur d'effets inducteurs enzymatiques ce qui est un avantage face aux autres antiépileptiques.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Les effets indésirables présentés seront moins prononcés avec la forme LP.

Une prise de poids par effet orexigène peut survenir dans plus de 60 % des cas, un tremblement d'attitude dose-dépendant et une alopecie partielle, inconstante et réversible peuvent apparaître. Les hépatopathies graves (avec élévation des transaminases jusqu'à une

hépatite cytolitique) sont désormais exceptionnelles et doivent être prévenues par un diagnostic précoce. Les signes d'appel comportent des troubles digestifs, une recrudescence des crises et des modifications des paramètres hépatiques. Une hyperammoniémie modérée est constante mais rarement symptomatique chez les sujets à fonction hépatique normale.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

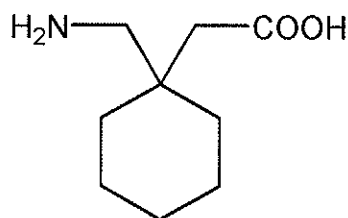
Une numération de la formule sanguine et plaquettaire ainsi qu'un bilan hépatique seront réalisés préalablement puis régulièrement. En cas d'altération persistante du bilan hépatique ou en cas d'hépatite, le traitement devra être arrêté.

En cas de grossesse, le traitement pourra être continué après s'être assuré qu'il n'y a pas d'anomalie éventuelle de fermeture du tube neural. Quant à l'allaitement, il y a un faible passage de la molécule dans le lait de la mère.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Comme dit précédemment, l'association du valproate avec la méfloquine est contre indiquée. Quant à la prescription du valproate avec la lamotrigine, cette association est déconseillée.

b) Gabapentine



Gabapentine

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Gabapentine	NEURONTIN ®	Gélules (pouvant être ouvertes mais goût amer)	100, 300, 400 mg	I
Gabapentine	NEURONTIN ®	comprimés (réservés à l'adulte)	600, 800 mg	I

→ POSOLOGIE

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans la posologie initiale est de 300 mg deux fois par jour, puis cette posologie sera augmentée sur 3 jours pour atteindre un maximum qui ne dépassera pas 3 600 mg/jour (si les crises ne sont toujours pas contrôlées).

Chez l'enfant de 3 à 12 ans, la dose initiale est de 10 mg/kg/jour puis la dose sera augmentée pour atteindre une posologie maximale de 30 à 35 mg/kg/jour en trois prises.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité connue à la gabapentine ou en cas d'idées suicidaires.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

La gabapentine avait été initialement synthétisée pour exercer des propriétés GABAergiques, en effet, sa structure est proche de celle du GABA. En fait, elle s'est avérée ultérieurement exercer des propriétés antiépileptiques dont le mécanisme est encore mal connu. Son absorption est rapide, avec une biodisponibilité de 60 % environ et une demi-vie de 5 à 9 heures.

La gabapentine est indiquée en monothérapie de première intention ou en thérapeutique additive dans les épilepsies partielles de l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans. Son efficacité semble être dose-dépendante. En revanche, la gabapentine n'est pas indiquée dans les épilepsies généralisées idiopathiques car elle peut aggraver les absences typiques.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

La gabapentine est plutôt bien tolérée, les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre neuro-psychique : somnolence, sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre, asthénie, céphalées, tremblements... Les troubles psychiques avec idées suicidaires sont à rechercher étant donné le risque d'apparition de ce type d'idées pouvant conduire à des décès par suicide.

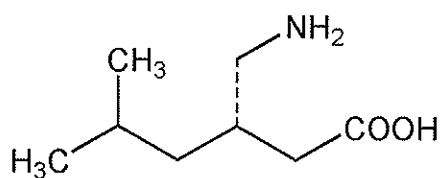
→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Ce médicament est à utiliser avec précaution chez les conducteurs de machines. En cas d'insuffisance rénale, les posologies doivent être réduites. Si une interruption du traitement est nécessaire, les doses devront être progressivement diminuées pour éviter un syndrome de sevrage.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions sont quasi inexistantes car cet antiépileptique est non inducteur enzymatique.

c) Prégabaline



Prégabaline

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
Prégabaline	LYRICA ®	Gélules	25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 mg	I

→ POSOLOGIE

Le traitement est initié à la dose de 150 mg/jour, puis cette posologie sera augmentée en fonction de la réponse et de la tolérance jusqu'à 300 mg/jour après 3 à 7 jours, puis si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 600 mg/jour atteinte après un délai supplémentaire de 7 jours.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité connue à un des composants, en cas d'intolérance au galactose, en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ainsi qu'en cas de déficit en lactase.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

La prégabaline est un antiépileptique proche de la gabapentine, c'est donc un analogue du GABA. Il est indiqué dans le traitement des crises épileptiques partielles de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire, le plus souvent en association.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS [7]

Étourdissement et somnolence sont les effets indésirables les plus fréquents, il faut donc être vigilant surtout avec les sujets âgés. Ces effets indésirables sont dose-dépendants.

D'autres effets secondaires ont été rapportés comme une prise de poids, euphorie, confusion, irritabilité, troubles de l'attention...

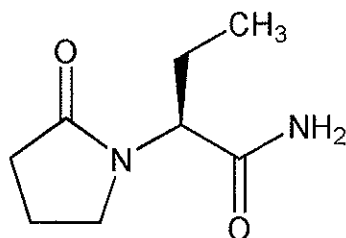
→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Si la prégabaline est utilisée chez une femme en âge de procréer, cette dernière doit être sous contraception efficace. L'utilisation doit se faire avec prudence chez les conducteurs en raison du risque de somnolence. En cas d'insuffisance rénale, il faudra diminuer les doses. Enfin l'utilisation de la prégabaline chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée, en effet, aucun test d'innocuité n'a été réalisé.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les seules interactions à noter sont l'augmentation de l'effet sédatif si la prégabaline est associée à l'alcool ou aux benzodiazépines.

d) Lévétiracétam



Lévétiracétam

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage unitaire	Liste
lévétiracétam	KEPPRA ®	comprimés	250, 500 mg	II

→ POSOLOGIE

Le traitement est initié à la dose de 500 mg deux fois par jour si cela n'est pas suffisant, elle peut être augmentée à 1500 mg deux fois par jour.

→ CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications sont une hypersensibilité au produit ou aux autres dérivés de la pyrrolidone ou à un excipient.

→ PROPRIETES ET INDICATIONS

Le lévétiracétam est un dérivé de la pyrrolidone d'efficacité comparable aux antiépileptiques de dernière génération. Cet antiépileptique dont le spectre, probablement large, pourrait être intéressant dans certains syndromes de l'épilepsie généralisée en particulier ceux comportant des myoclonies. Il est pour l'instant seulement indiqué en addition dans les épilepsies partielles rebelles de l'adulte.

Ce médicament est rapidement absorbé, il est peu lié aux protéines, a comme avantage une pharmacocinétique linéaire et une absence d'interactions.

→ EFFETS INDESIRABLES MAJEURS

Les principaux effets indésirables sont une somnolence, une asthénie et des sensations vertigineuses.

→ PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le lévétiracétam doit être utilisé à doses progressives. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être réduite. L'utilisation n'est pas recommandée en cas de grossesse ou d'allaitement.

→ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions sont peu probables étant donné la pharmacocinétique du lévétiracétam.

C) Principaux effets indésirables

1 – Effets secondaires dose-dépendant [4] [8]

Un effet secondaire dose-dépendant survient quand le patient a reçu une trop forte dose du produit. Il peut être d'expression précoce ou, au contraire, survenir tardivement et de façon insidieuse.

Pour les molécules les plus anciennes comme le phénobarbital, la phénytoïne, les benzodiazépines, les effets indésirables les plus fréquents seront des effets délétères sur les fonctions cognitives ou les capacités d'apprentissage. De tels effets indésirables neuropsychologiques invalidants ne devraient plus se rencontrer de nos jours.

On peut également citer des effets orexigènes (valproate, vigabatrin), ou anorexigènes (felbamate, topiramate), des effets cosmétologiques disgracieux (phénytoïne, phénobarbital), ou encore des effets rhumatologiques tardifs (phénobarbital)...

La mesure à adopter serait alors une diminution des doses. La difficulté à gérer les effets secondaires dose-dépendant constitue la justification majeure du maintien des patients sous un nombre restreint de médicaments ; de plus, certains effets secondaires dose-dépendants s'additionnent : une ataxie peut survenir plus facilement lorsque la phénytoïne et la carbamazépine sont associées.

2 - Effets secondaires idiosyncrastiques.[4] [8]

La plupart des effets secondaires idiosyncrastiques surviennent dans les premiers mois de traitement. Ils sont à la fois dose-indépendants, imprévisibles, aigus et ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital nécessitant l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne la phénytoïne, le phénobarbital ou encore la carbamazépine, ces effets secondaires se traduiront par des syndromes d'hypersensibilité comme une éruption cutanée, une fièvre, des arthralgies... pouvant évoluer, si le traitement n'est pas interrompu, vers un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (épidermolyse bulleuse).

Sous felbamate, phénytoïne, carbamazépine, il peut y avoir l'apparition d'hépatites immunoallergiques.

Sous felbamate et carbamazépine exceptionnellement il peut y avoir des aplasies médullaires irréversibles...

Le risque de tels effets sera plus élevé dans un contexte de polythérapie. Néanmoins, alors que les effets secondaires dose-dépendants en cas d'associations médicamenteuses, seront augmentés par effet cumulatif; les réactions idiosyncrastiques, elles, sont habituellement liées qu'à un seul médicament.

Il est alors difficile d'identifier la molécule responsable.

3 – Pharmacorésistance [2]

La persistance des crises après au moins deux années de traitement antiépileptique correctement prescrit et correctement observé signe une pharmacorésistance de la maladie.

Il est à noter que 20% à 25% des sujets épileptiques sont considérés comme pharmacorésistants. La mortalité chez ces patients est de 2 à 10 fois supérieure à celle observée en population générale.

Le recours à une trithérapie a peu de chance de se révéler actif si la résistance a déjà été observée lors de la bithérapie. Face à l'échec d'une association, il est donc nécessaire de réévaluer globalement la prescription. C'est ainsi qu'il est possible de retrouver parfois à la base du traitement une erreur de diagnostic, le patient ne souffrant pas d'une épilepsie. Plus souvent, une erreur dans la classification syndromique ayant conduit à des options thérapeutiques inadaptées explique l'inefficacité du traitement, voire l'aggravation de la symptomatologie.

Dans cette situation, plusieurs possibilités peuvent être offertes au patient :

- la mise en œuvre d'un traitement rigoureusement adapté à la forme particulière d'épilepsie dont il souffre ;
- l'exérèse chirurgicale des structures corticales affectées par les décharges électriques ;
- la stimulation vagale, reconnue dans des indications élargies.

4 – Interactions médicamenteuses [4] [8]

Conséquence inévitable des polythérapies, les interactions mutuelles des différents antiépileptiques, qu'elles soient pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques, sont très nombreuses et en règle générale.

En effet, les associations peuvent modifier le métabolisme des différents antiépileptiques et donc le taux de leurs métabolites qu'ils soient actifs ou toxiques.

Ces interactions ont surtout lieu avec les antiépileptiques classiques qu'avec les nouvelles molécules.

En résumé on peut dire qu'aux effets inducteurs enzymatiques du phénobarbital, de la phénytoïne, de la primidone et de la carbamazépine, s'opposent les effets inhibiteurs enzymatiques du valproate et du felbamate.

5 – Tératogénicité [8]

La connaissance des conséquences sur le développement du fœtus du possible cumul des effets secondaires de plusieurs molécules, qu'ils soient dose-dépendant ou idiosyncrastiques, est encore floue.

Néanmoins, d'avis général, les effets tératogènes sont au moins en partie des effets idiosyncrastiques ; il est donc souhaitable que les femmes épileptiques désireuses d'une grossesse soient traitées par le moins de médicaments possibles.

D) Conduite du traitement médical [1]

1 – Quand débiter le traitement

Le traitement d'un syndrome épileptique ne devrait être instauré que face à un diagnostic de certitude. En effet une prescription qui serait prophylactique n'a d'intérêt que si des crises très brutales pourraient présenter un danger évident pour le patient comme dans les suites d'intervention chirurgicale. De ce fait, la prescription d'un médicament antiépileptique ne doit pas être systématique face à une première crise : il s'agit alors souvent d'un épisode isolé résultant d'un contexte épileptogène transitoire qu'il faut reconnaître afin de le prévenir avec efficacité, comme une très forte fièvre.

Inversement, si la première crise traduit l'existence de lésions neuronales connues comme potentiellement épileptogènes, il faut traiter sans attendre la survenue d'une deuxième crise, en effet, la récurrence des crises est quasiment certaine.

Entre ces deux situations, c'est le neurologue qui appréciera la situation au cas par cas tout en dialoguant avec le patient. Néanmoins, lorsque les explorations neurologiques sont négatives, il est préférable d'attendre une deuxième crise pour traiter.

2 – Comment débiter le traitement [4] [2]

a) Quelle monothérapie choisir en première intention ?

Le traitement débitera toujours par une monothérapie : de nombreuses études ont montré qu'un seul médicament suffit à contrôler les crises chez la plupart des patients. Il faut noter qu'une monothérapie engendre moins d'interactions médicamenteuses, moins d'effets secondaires et enfin, l'observance est meilleure donc les crises sont mieux contrôlées. Le choix de cette monothérapie initiale dépend du type d'épilepsie, du profil d'activité connu de la molécule, de la tolérance respective des médicaments (en choisissant celui qui donnera à long terme le moins d'effets secondaires sur les fonctions cognitives) mais aussi de la condition socio-économique du patient. Ce choix doit résulter d'un consensus entre le neurologue et le patient, auquel le médecin aura pris soin d'expliquer en détail la pathologie et ses conséquences.

Les doses administrées varient en fonction de l'âge du patient. En effet, le métabolisme de certains antiépileptiques sera ralenti chez le nourrisson, ensuite il sera plus

rapide chez l'enfant que chez l'adulte, enfin chez le sujet âgé, le métabolisme se ralentit à nouveau. Le traitement sera alors instauré à posologie lentement progressive, par paliers variant de une à trois semaines en général - seule la phénytoïne (Di-Hydan®) peut être prescrite d'emblée à la dose d'entretien -.

Lors de la mise en route d'un traitement, le patient doit être informé de la nature de sa maladie, des précautions à prendre en cas de crise, des règles élémentaires d'hygiène de vie et des effets secondaires possibles du traitement.

b) Que faire en cas d'échec d'une première monothérapie.

Si, dans la majorité des cas, une monothérapie antiépileptique s'avère efficace et bien tolérée, il arrive toutefois qu'elle ne soit pas suffisante ou mal adaptée. Toute adaptation du traitement ne doit pas engendrer d'effets indésirables susceptibles d'altérer la qualité de vie du patient et le contrôle des crises ne doit pas être altéré.

L'échec d'une monothérapie de première ligne peut résulter d'une inadaptation posologique : erreur dans la prescription, observance insuffisante. On peut alors augmenter la posologie jusqu'à ce que le patient ressente les premiers effets indésirables dose-dépendants. Si le traitement demeure encore insuffisamment efficace, deux options s'offrent au neurologue : modifier la monothérapie ou prescrire une bithérapie.

Le changement de monothérapie impose de diagnostiquer les épilepsies généralisées idiopathiques avec absences, qui peuvent être aggravées par l'administration de certaines molécules (la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, le vigabatrin, la tiagabine ou la phénytoïne).

Le passage à une polythérapie est une option fréquemment et rapidement retenue, après deux ou trois monothérapies demeurées sans efficacité suffisante. Il faut alors avoir décelé les éventuelles interactions médicamenteuses tout en sachant qu'une association majeure toujours les effets indésirables neuropsychiques et altère parfois de façon importante la vigilance.

Une prescription adaptée permet d'obtenir une rémission totale chez environ 75 % des patients.

c) Comment surveiller l'efficacité et la tolérance du traitement

La surveillance clinique d'un traitement antiépileptique est en général suffisante : le critère d'efficacité reste avant tout le contrôle des crises. Dans certains cas comme une mauvaise observance du patient dans le but de le responsabiliser, en présence d'effets secondaires faisant suspecter un surdosage ou dans le but de maîtriser les interactions médicamenteuses (polythérapies), il faudra réaliser des examens supplémentaires.

→ Dosages sériques des antiépileptiques.

Les dosages sériques des antiépileptiques sont effectués car le suivi clinique d'une épilepsie est très difficile à réaliser, en effet, on ne peut pas juger l'efficacité d'un médicament sur des symptômes cliniques qui peuvent être absents pendant plusieurs semaines voir plusieurs mois.

L'utilité du dosage sanguin des antiépileptiques est donc de voir si le patient est protégé pendant les périodes sans crise.

Les méthodes le plus souvent utilisées sont la chromatographie ou encore l'immunologie. [8]

Le dosage sanguin des antiépileptiques est disponible en routine pour le valproate (Dépakine®, Micropakine®), la carbamazépine (Tégréol®), la phénytoïne (Di-Hydan®) et le phénobarbital (Gardéнал®) (d'autres dosages peuvent être réalisés par les laboratoires de pharmacocinétique). Il permet d'évaluer les taux sériques après l'instauration du traitement. Lorsque la maladie est équilibrée sans effets secondaires significatifs, il n'y a pas d'intérêt à contrôler les taux sériques ; lorsque des effets indésirables dose-dépendants, notamment cognitifs, sont rapportés par le patient, le suivi plasmatique permet de mettre en évidence un surdosage éventuel.

Ce suivi est essentiel au cours de la grossesse, chez le patient insuffisant rénal ou hépatique ou encore en cas de polythérapie.

→ Electroencéphalogramme (EEG).

La réalisation fréquente d'un EEG de contrôle n'a pas d'intérêt chez un patient équilibré : la persistance d'anomalies de tracé n'a pas de valeur pronostique. Un électroencéphalogramme n'est donc indiqué, sur avis spécialisé, que si les crises se modifient au plan clinique (aggravation). Dans le cas contraire, il n'est recommandé d'en pratiquer que tous les deux ans environ.

Enfin, des électroencéphalogrammes peuvent être réalisés lors du sevrage du traitement.

→ Imagerie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être effectuée lors du bilan initial, mais n'a ensuite d'intérêt que dans des contextes extrêmement spécifiques, sur avis spécialisé.

→ Surveillance biologique.

Mis à part pour le felbamate (Taloxa®) pour lequel s'impose de réaliser toutes les deux semaines une enzymologie hépatique et un hémogramme, les examens biologiques ont peu d'intérêt dans le suivi du traitement antiépileptique.

Toutefois, il est recommandé de pratiquer de façon périodique un INR et un bilan hépatique (dosage répété du taux de prothrombine) (1) pendant les six premiers mois de traitement par le valproate de sodium (Dépakine®, Micropakine®) mais aussi avec d'autres molécules (Cf B)), avec, au moindre doute, dosage des transaminases, du fibrinogène ou de la bilirubine.

→ Autres examens.

L'examen du champ visuel doit être réalisé tous les six mois lors d'un traitement par le vigabatrin (Sabril®).

Une polythérapie anticonvulsivante chez un patient à mobilité réduite peut induire une déminéralisation osseuse imposant un contrôle ostéodensitométrique régulier.

3 – Quand diminuer et arrêter le traitement [2]

Un traitement antiépileptique doit être réévalué de façon périodique. Dans le cas où une épilepsie serait équilibrée depuis longtemps, dans le cas d'une polythérapie, il est souvent indiqué de réduire le nombre des médicaments associés. Le premier médicament retiré sera celui dont l'effet bénéfique aura été le moins net. Cet allègement sera systématiquement tenté s'il y a association de plus de deux antiépileptiques majeurs. Toute modification doit être progressive et prudente et doit s'étaler sur plusieurs semaines. [1]

On estime à quelques 70% la proportion des patients bénéficiaires d'un traitement antiépileptique pour lesquels il est possible d'obtenir une rémission prolongée. Même si dans ce cas, l'arrêt du traitement semble justifié, cela reste une entreprise délicate : les facteurs psychologiques et sociologiques doivent alors être pris en compte au même titre que les arguments proprement neurologiques. Cette décision repose sur l'appréciation du niveau de risque de récurrence et sur celui des bénéfices liés à cet arrêt. La durée de la rémission constatée, préalable à l'éventualité d'un sevrage, est habituellement considérée comme devant être de deux à quatre ans.

Une surveillance grâce à l'électroencéphalogramme régulière permet souvent de prévoir les récurrences qui surviennent souvent pendant la première année et concernent environ la moitié des adultes et le quart des enfants.

Un sevrage peut intervenir plus précocement dans diverses situations comme une grossesse ; inversement, une grande prudence reste recommandée dès que des facteurs de risques sont présents : conduite automobile, professions comme pratique de sports ou d'activités à haut niveau de risque. Ces différents critères interviendront de façon importante dans la prise de la décision.

Cela n'a pas été démontré que l'épilepsie serait plus difficile à contrôler après un sevrage. De nombreuses études ont prouvé que les patients ayant récidivé sont à nouveau correctement équilibrés par la reprise de leur traitement.

a) Bénéfices du sevrage

Les bénéfices liés au sevrage sont importants, notamment chez l'enfant, lorsque le cerveau est encore en développement.

Mais il faut aussi prendre en compte la disparition des effets indésirables, la diminution du risque tératogène chez la jeune femme, la suppression de la dépendance au traitement (contraintes horaires, vulnérabilité dans les déplacements, etc.), l'atténuation du poids social et psychologique, la réduction des dépenses de santé, etc.

De fait, les enquêtes montrent que les patients épileptiques vivent mal avant tout la peur liée à la reprise des crises, les limitations dans les actes quotidiens, la stigmatisation entraînée par la maladie puis, seulement, les effets iatrogènes des antiépileptiques, d'où l'intérêt d'un traitement aussi limité dans le temps que possible.

b) Risque de récurrence.

Les facteurs de risque comme des antécédents familiaux d'épilepsie, une mauvaise réponse initiale à l'instauration du traitement, ou la nécessité de recourir à une polythérapie antiépileptique sont des critères péjoratifs.

La rapidité du sevrage expose à une récurrence plus précoce : il n'est pas conseillé de procéder dans la précipitation. Les recommandations font diminuer de 25 % la posologie tous les trois mois, et il est possible d'opérer plus lentement encore. Dans tous les cas, la décroissance est progressive et s'étalera sur 6 à 18 mois. [1]

Un an après le sevrage total, il est probable que les sujets n'ayant pas encore récidivé ne récidiveront plus, même s'il existe d'évidentes exceptions. Une récurrence est toujours vécue douloureusement par le patient et il faut conserver à l'esprit qu'il est plus facile de prescrire des médicaments antiépileptiques que de les supprimer.

E) Situations particulières

1 – Antiépileptiques et grossesse [2] [9] [10]

Longtemps, la crainte de voir survenir des malformations fœtales induites par la prise d'antiépileptiques pendant la grossesse a constitué un écueil au traitement anticomitial chez les femmes enceintes. Ce risque, ne doit pas empêcher de traiter les futures mamans si cela est indispensable, sous couvert d'une surveillance attentive et d'une adaptation de la prescription. En effet, il ne faut toutefois pas négliger que le facteur le plus important dans le risque de complication fœtale est le traitement antiépileptique lui-même.

En France il y a environ 100 000 femmes épileptiques en âge de procréer. Environ 5 000 grossesses sont menées chaque année en France chez des femmes épileptiques, ceci grâce aux progrès effectués dans la prise en charge des femmes enceintes notamment au niveau de leur traitement antiépileptique : le neurologue et l'obstétricien réalisent donc une surveillance accrue de ces futures mères.

a) Malformations fœtales et antiépileptiques

La prise d'antiépileptiques au cours du premier trimestre de la grossesse demeure le seul facteur avéré dans la genèse de malformations fœtales chez la femme épileptique enceinte.

On peut considérer, à la suite d'études qui ne sont généralement pas comparables et restent délicates à interpréter, que le risque relatif de survenue d'une malformation fœtale majeure chez une femme enceinte sous anticonvulsivant est de 2,3. Ce risque augmente considérablement chez les femmes sous polythérapie anticomitiale.

Quant au rôle de l'épilepsie en elle-même dans la survenue de malformations il a été démontré comme mineur : hormis pour l'état de mal, plusieurs travaux ont montré qu'il n'existait pas de relation entre le type de crise ou la sévérité de l'épilepsie et la survenue de malformations.

En revanche lorsqu'il y a apparition d'état de mal convulsif, on connaît la répercussion de ces crises chez la femme et chez le fœtus avec une mortalité fœtale élevée.

Tous les antiépileptiques de première génération, franchissant la barrière foetoplacentaire, sont susceptibles d'entraîner une augmentation du risque de malformation. Aucune différence notable n'a été démontrée entre les différents médicaments de référence.

Le risque de malformation est très clairement majoré en cas de polythérapie et paraît augmenter proportionnellement au nombre de médicaments : il augmente de quelques pour cent à chaque addition d'un nouvel antiépileptique pour atteindre 14 à 20 % avec l'association de 4 médicaments ou plus.

Il est donc légitime d'utiliser le moins d'antiépileptiques possible et de toujours privilégier une monothérapie en cas de grossesse.

Les malformations congénitales majeures les plus fréquemment observées sont les malformations faciales et palatines, les malformations cardiaques, les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida, cranio-rachischisis), les malformations urogénitales et digestives. De nombreuses malformations mineures et des syndromes dysmorphiques ont été décrits avec les antiépileptiques classiques, en particulier des anomalies digitales et faciales.

Ces syndromes ne semblent pas spécifiques à un médicament donné, même s'il est vrai que des anomalies cardiaques sont plus souvent observées avec le phénobarbital ou la phénytoïne. Quant au valproate de sodium et à la carbamazépine ils sont associés à un risque plus élevé d'anomalies de fermeture du tube neural et de problèmes au niveau des membres.

Les anomalies de fermeture du tube neural touchent soit l'encéphale, soit le rachis, soit les deux. Son incidence dans la population générale est d'environ 1/1 000.

Les nouveaux antiépileptiques, administrés en monothérapie, semblent mieux tolérés pendant la grossesse, notamment la lamotrigine. En effet, elle n'entraînerait pas d'augmentation du risque lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. Il faut néanmoins être vigilant lorsqu'elle est associée au valproate car cela entraînerait une augmentation notable du risque.

La participation de la posologie du traitement face au risque foetal demeure objet de controverse. Le valproate de sodium est le seul médicament pour lequel une relation entre la posologie et le risque de malformation a été démontré.

Il n'y a pas de corrélation dose/risque de malformation pour la carbamazépine ou le phénobarbital et, de ce fait, il n'y pas lieu de réduire la posologie de ces médicaments pendant la grossesse.

En fait, le traitement idéal apparaîtrait comme une monothérapie à la dose minimale efficace, peut-être associée à un fractionnement des doses journalières pour éviter les pics sanguins. Il faut tout de même rester réaliste devant ce but : pour certaines patientes le passage en monothérapie à doses minimales sera difficile car toute diminution de dose et surtout tout retrait d'un médicament risquerait de se solder par une recrudescence des crises, voire par un état de mal.

b) Avant la conception

Avant le début de la grossesse, il est nécessaire d'informer la patiente sur les risques de la grossesse et surtout sur les modifications à envisager avant la conception.

Ce moment peut constituer un temps privilégié pour envisager un sevrage du (des) médicament(s) antiépileptique(s) s'il semble possible (lorsque la patiente n'a pas présenté de crise convulsive pendant les deux à cinq dernières années). L'arrêt doit être proposé au moins six mois avant la conception afin d'éviter toute modification thérapeutique en début de grossesse et une éventuelle aggravation de l'épilepsie.

Chez les patientes sous polythérapie, on envisagera d'alléger le traitement en diminuant le nombre de médicaments, puisqu'il a été clairement démontré qu'il existait une élévation importante du risque avec le nombre de médicaments. Ainsi, dans la mesure du possible, une monothérapie sera envisagée avant la conception et surtout lors du premier trimestre de la grossesse.

Une monothérapie à dose minimale efficace constitue la solution idéale : mise en œuvre six mois avant la conception au moins, elle doit être poursuivie au minimum pendant le premier trimestre de la grossesse. Mais comme on l'a déjà évoqué, cette stratégie reste toutefois difficilement applicable pour certaines patientes chez lesquelles le retrait d'un médicament risque d'augmenter la fréquence des crises. Il n'existe pas alors de choix thérapeutique idéal, si ce n'est de réduire la posologie du valproate de sodium ou de la carbamazépine.

c) Pendant la grossesse

L'influence de la grossesse sur l'épilepsie maternelle demeure difficile à prévoir tant elle est sujette à variations individuelles. De très nombreux facteurs sont susceptibles d'agir sur la fréquence des crises pendant la grossesse : facteurs hormonaux (hyperestrogénie) et métaboliques, troubles du sommeil, mauvaise observance du traitement, modification de la cinétique des antiépileptiques (baisse des taux sériques).

Il est cependant possible, en pratique, de réduire certains de ces facteurs, par exemple en améliorant l'observance au traitement.

Les vomissements, la prise d'autres médicaments (anti-acides, folates, etc.) ainsi que les modifications dans le volume intracellulaire modifient les taux plasmatiques des antiépileptiques, ce qui peut en imposer une surveillance plus étroite.

Les concentrations plasmatiques d'anticonvulsivants chez la femme enceinte pouvant diminuer dans la deuxième partie de la grossesse, une augmentation des posologies peut être nécessaire en cas de réapparition des crises. Il est donc possible, si cela s'avère nécessaire, de rééquilibrer le traitement dès le 4^e mois de la grossesse, tout en gardant à l'esprit les risques du passage au fœtus de l'antiépileptique et en particulier le risque de syndrome de sevrage. Les risques de troubles du développement ultérieur de l'enfant, de retard de croissance et d'un retard d'apprentissage ont été évoqués par plusieurs auteurs, mais n'ont jamais été mis en évidence dans de grandes études contrôlées.

L'efficacité de la supplémentation en folates aussi bien avant la conception que pendant la phase d'embryogenèse est désormais établie en prévention primaire comme secondaire des anomalies de la fermeture du tube neural.

Il n'existe pas de consensus quant à la dose recommandée. En fait il a été proposé une prévention par 0,4 mg/j pour toutes les patientes avant la grossesse et par une dose de 4 ou 5 mg/j (Speciafoldine®) pour les patientes aux antécédents personnels ou familiaux d'anomalies de fermeture du tube neural et pour les patientes sous valproate de sodium et sous carbamazépine.

La prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né, survenant entre 2 et 7 jours après la naissance, est systématisée, notamment lorsque la mère a été traitée par des molécules inductrices enzymatiques (phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine,

éthosuximide), connues pour entraîner une déplétion en facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants.

On administre en ce cas 10 mg/j de vitamine K1 per os dès la semaine de grossesse 36, en plus de l'administration de vitamine K1 à tous les nouveau-nés (1 mg en IM).

d) L'accouchement

La majorité des femmes épileptiques peut accoucher normalement par voie basse. Le risque de complications obstétricales (hémorragie vaginale, prématurité, césarienne) serait multiplié par 2 chez la femme épileptique. L'anesthésie péridurale n'est pas contre-indiquée, elle est même souhaitée et une aide à l'expulsion est quasi systématique.

La fréquence des crises généralisées tonico-cloniques est estimée à 1 à 2 % des cas durant le travail et durant les 24 premières heures du post-partum, la survenue de crises étant parfois favorisée par la privation de sommeil et la rupture du traitement pour laquelle on devra être particulièrement vigilant.

e) Après la naissance

Un syndrome de sevrage ainsi que des troubles du comportement peuvent être décrits chez les nouveau-nés notamment lorsque la mère était traitée par phénobarbital ou primidone. Les symptômes restent peu spécifiques, transitoires et généralement bénins.

Tous les antiépileptiques se retrouvent dans le lait maternel, à des concentrations variables. Cependant, un traitement antiépileptique ne constitue pas une contre-indication formelle à l'allaitement - qui peut en ce sens limiter le syndrome de sevrage du nouveau-né -, et la décision doit rester individuelle et le passage des antiépileptiques dans le lait n'est pas un argument suffisant pour renoncer à l'allaitement..

2 – Crises convulsives (mesure d'urgence) [1] [11] [12]

Chez certaines personnes souffrant d'épilepsie, il peut y avoir un certain nombre de signes évocateurs d'une crise comme une variation de température, un sentiment de tension ou d'anxiété ou encore une odeur particulière.

Lorsque la crise débute il faut avant tout garder son calme, il est inutile d'arrêter le déroulement de la crise par des manœuvres de contention.

Il faut essayer dans la mesure du possible d'éloigner les objets durs ou pointus qui se trouvent à proximité.

La mise en place d'un objet entre les arcades dentaires est un acte nuisible. En effet, cette mesure est d'une efficacité relative pour éviter une morsure linguale ou jugale. Par ailleurs les risques encourus par le patient (comme des risques accrus de vomissements ou des lésions dentaires) et par le thérapeute (morsure) ne sont pas négligeables.

Il faut essayer de placer un objet mou et plat sous la tête et desserrer les vêtements ajustés, particulièrement le col. La seule mesure véritablement utile est la mise en position latérale de sécurité (PLS) pendant la période d'obnubilation post-critique. De cette façon, la perméabilité de voies aériennes supérieures est respectée : la salive et autres liquides pourront s'écouler.

Diverses évaluations pourront être réalisées comme l'état hémodynamique (pouls, tension artérielle), respiratoire (reprise d'une respiration efficace, auscultation cardio-pulmonaire) et neurologique afin de rechercher les signes de localisation.

Une injection intramusculaire d'une benzodiazépine ne se justifie que si un deuxième épisode critique survient.

3 – Etat de mal épileptique [2] [13]

L'état de mal épileptique (EME) constitue une situation d'urgence à connaître : il représente près de 30 000 cas chaque année en France. Mettant en jeu le pronostic vital, il induit rapidement des modifications cérébrales (allant jusqu'à la mort neuronale) et systémiques (de façon précoce : hyperglycémie, hypertension, hypoxémie, acidose métabolique ; secondairement : hyperthermie, hypoglycémie, hypotension troubles du rythme) irréversibles. La mortalité reste d'environ 20 % chez l'adulte et de 5 à 7 % chez le jeune enfant dont le cerveau est moins vulnérable dans ce domaine.

Son traitement a fait l'objet d'une Conférence de consensus (SFAR, Paris, 1995) qui subdivise en trois temps la prise en charge stipulant bien que l'EME est une urgence, nécessitant une hospitalisation, un transport médicalisé et une prise en charge graduée.

Premier temps (0-30 mn) : la prise en charge associe un traitement antiépileptique et des mesures générales (prévention des traumatismes, liberté des voies aériennes,

oxygénothérapie, lutte contre l'hyperthermie, contrôle de la glycémie). En l'absence d'un accès veineux, et dès le domicile, le diazépam doit être administré par voie rectale (notamment chez l'enfant).

Chez l'adulte le plus souvent, on a recours à une benzodiazépine par voie veineuse lente dès que possible (clonazépam = Rivotril® 1 à 2 mg ; diazépam = Valium® 10 à 20 mg) ; en effet, s'il est difficile de traiter l'épilepsie à long terme avec une benzodiazépine car une tolérance au traitement se développe en quelques semaines, ce traitement trouve son intérêt dans la résolution rapide des crises aiguës.

Un antiépileptique d'action prolongée, comme la phénytoïne (Pro-Dilantin®, Dilantin® réservés aux hôpitaux) indiquée dans le mal tonico-clonique généralisé dont l'index thérapeutique est étroit (dose < 30 mg/kg) ou le phénobarbital (Gardéнал®, < 10 mg/kg) qui constitue une alternative, comme le valproate de sodium (Dépakine® injectable, réservé aux hôpitaux), doit être débuté simultanément par voie veineuse.

Le choix repose sur l'existence de contre-indications à l'un des produits (insuffisance coronarienne, bradycardie, BAV pour la phénytoïne, insuffisance respiratoire pour le phénobarbital) ou sur des habitudes. Dans les deux cas, une surveillance cardio-respiratoire est nécessaire.

L'intubation ne doit pas être envisagée systématiquement.

Deuxième temps (30 à 50 mn) : si l'EME persiste, il est recommandé d'augmenter la posologie de l'antiépileptique d'action prolongée initialement choisi.

Troisième temps (50 à 80 mn) : l'échec des antiépileptiques d'action prolongée, fait envisager pour la plupart des auteurs, l'anesthésie barbiturique par le thiopental (Nesdonal®) sous ventilation contrôlée.

F) Antiépileptiques et génériques [2] [14] [15] [16]

L'observation de déséquilibres de la maladie épileptique survenus en 2007 ont conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à réaliser une évaluation de la substitution générique chez les patients traités pour cette affection.

En effet des neurologues ont évoqué en février 2008 les cas de deux épileptiques décédés peu de temps après avoir changé leur traitement pour un générique. L'un a fait un état de mal épileptique, l'autre des crises au volant alors qu'il n'en avait pas fait depuis longtemps, ce qui leur a été fatal.

Déjà en 2005 des neurologues de Paris, Tours et Rennes avaient été confrontés à des récurrences de crises chez certains de leurs patients qui ont eu leur traitement substitué, ils ont alors mené une enquête auprès de leurs confrères. Au total sur les plus de 300 neurologues interrogés, un tiers ont rapporté soit des récurrences de crises soit des effets secondaires nouveaux après substitution.

Le comité technique de pharmacovigilance, qui prépare les travaux de la commission nationale de pharmacovigilance a dès lors débattu de ces résultats.

Les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance ont été présentés lors du comité technique de pharmacovigilance du 8 janvier 2008. Différentes hypothèses ont alors été émises pour expliquer les résultats de l'enquête, notamment la spécificité de la maladie épileptique avec majoration éventuelle de l'anxiété anticipatoire lors de la substitution et la variabilité de la biodisponibilité des médicaments antiépileptiques. Les membres du comité technique ont souligné qu'il n'y avait pas d'argument permettant d'affirmer que les cas rapportés étaient liés à un problème de bioéquivalence.

Au final, la conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance, le 29 janvier 2008, a été que la responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Par ailleurs, la variabilité intra et inter individuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dont celle des médicaments antiépileptiques ne permet pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des médicaments génériques d'antiépileptiques.

Toutefois, l'Afssaps précise que le médecin, avant toute prescription, devra s'assurer au cours d'un entretien approfondi que le patient et ses proches ont bien compris ce que

représente la substitution générique et que celle-ci ne les perturbe en rien. En effet, toute anxiété anticipatoire peut, par elle-même, précipiter la récurrence de crises épileptiques.

Tout prescripteur peut s'opposer à la substitution par la simple mention « non substituable » sur l'ordonnance ; il appartient au médecin de famille renouvelant l'ordonnance d'un spécialiste de relayer cette mention.

Le pharmacien doit, quant à lui, respecter strictement la décision médicale. Inversement, lorsqu'une substitution est acceptée par un patient, il ne faut pas revenir au princeps. En pratique, une fois le traitement débuté et accepté, il faut continuer à utiliser le même médicament (c'est-à-dire la même marque de générique s'il y a substitution).

La Ligue française contre l'épilepsie (LFCE), qui considère les médicaments antiépileptiques comme une classe particulière qui rend problématique leur substitution, a pris acte de la position de l'Afssaps mais souligne que « la démonstration de l'absence de lien entre récurrence et administration de génériques n'a pas fait l'objet de recherches scientifiques appropriées ». La ligue préconise de ne pas pénaliser les patients comitiaux qui refuseraient la substitution en acceptant malgré tout le principe du tiers-payant.

G) Traitement chirurgical [1] [14]

Les interventions curatrices s'adressent à un nombre restreint de personnes. L'épilepsie doit être rebelle au traitement médical (pharmaco résistance) ; elle doit évoluer depuis au moins deux ans ; elle doit être partielle, unifocale et handicapante. Il faut rechercher la lésion responsable (radios, IRM, implantation d'électrodes dans le cerveau...). Ce foyer épileptogène doit siéger dans une zone cérébrale dont l'exérèse ne provoquera pas de déficit neurologique ou neuropsychologique.

Si l'intervention est envisageable, le neurologue qui aura étudié le dossier proposera aux chirurgiens un plan opératoire. Ils planifieront alors comment aborder la zone cérébrale à ôter, quelle est la surface et quelles sont les difficultés de l'opération. Il faut aussi envisager avec le patient quels sont les éventuels effets indésirables. La décision de pratiquer l'acte chirurgical doit être prise avec le consentement éclairé du malade et de la famille : évaluation du terrain psychologique du patient, évaluation du bénéfice psychologique et socio-professionnel attendu. En général, aucun déficit n'est entraîné mais certains malades doivent choisir entre perdre la vision d'un côté ou même avoir une paralysie partielle pour guérir de l'épilepsie. Les neurochirurgiens se sont rendus compte que les réactions des patients peuvent être surprenantes : beaucoup préfèrent perdre une partie de leur motricité tellement la maladie est devenue handicapante.

La chirurgie peut alors devenir un espoir de guérison et de retour vers la normalité. Le critère de guérison est de ne plus avoir de crise à deux ans. Dans un certains cas il peut y avoir une guérison partielle avec une à deux crises par an plutôt que deux crises par mois ce qui constitue déjà un soulagement dans la vie quotidienne du malade.

Deuxième partie

Epilepsie : rôles du pharmacien

I) L'épilepsie en fonction de l'âge et du sexe

A) L'épilepsie chez l'enfant

1 – Types d'épilepsie rencontrés

Les épilepsies infantiles touchent un cerveau en pleine maturation, qui est donc beaucoup plus fragile (d'où la gravité potentielle de certaines crises) mais aussi plus plastique (ce qui explique pourquoi les capacités de récupération sont bien supérieures chez le jeune enfant). [17]

Il faut savoir que les différents signes d'appel d'une crise peuvent être très variables et peuvent notamment être très discrets. Il est très important que le pédiatre ou le médecin généraliste puissent poser un diagnostic le plus précocement possible sur un cas d'épilepsie infantile. [17]

Les épilepsies les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant sont l'épilepsie-absence et l'épilepsie partielle à paroxysme rolandique.

L'épilepsie-absence apparaît le plus souvent vers l'âge de 5 ans. Elle se manifeste par des ruptures de contact qui durent environ 20 secondes, un regard fixe... après la crise, l'enfant retrouve un état de conscience normal. La fréquence des crises est parfois très élevée, surtout au début de la maladie.

L'épilepsie partielle à paroxysme rolandique se traduit par des crises qui durent une à deux minutes survenant surtout lors de l'endormissement ou au réveil. L'enfant émet alors des bruits oro-pharyngés, il souffre d'hyper salivation et s'exprime difficilement. [18]

Néanmoins, dès que des signes d'appel pouvant évoquer une épilepsie infantile sont reconnus par les médecins, l'identification du type d'épilepsie est l'étape majeure qui déterminera le choix d'une stratégie thérapeutique.

Cette identification se fera grâce à la description des crises après interrogatoire des parents, voire l'enregistrement des crises, mais aussi grâce à des données acquises grâce à l'électroencéphalographie ou grâce à la neuro-imagerie. [17]

2- Traiter un enfant

a) Traiter un enfant ou non

La décision de traiter ou non l'enfant va à la fois dépendre de facteurs liés à la maladie épileptique (type de syndrome, étiologie, facteurs déclenchant...), de facteurs liés à l'enfant (âge, situation familiale et scolaire, développement...), ainsi que de facteurs liés aux médicaments (efficacité, forme galénique disponibles...)

Concernant certaines formes d'épilepsies bénignes idiopathiques (comme l'épilepsie à paroxysme rolandique), il peut être préférable d'épargner à l'enfant les inconvénients d'un traitement au long cours.

Pour autant, la majorité des épilepsies de l'enfant nouvellement diagnostiquées nécessitent un traitement. Lorsque la décision est prise d'instaurer un traitement à long terme, sa mise en route se fait à doses progressivement croissantes tout en soulignant que la monothérapie initiale sera la règle. [17]

b) Formes pédiatriques

Néanmoins, lorsqu'on décide de traiter un enfant, il choisit la molécule la mieux adaptée et il se trouve que certains antiépileptiques ont une AMM pour les adultes mais pas pour les enfants, conduisant à des prescriptions hors AMM pour que les plus jeunes puissent profiter des avantages thérapeutiques de ces molécules. [17]

Les enfants requièrent des formes pharmaceutiques spécifiques pour une meilleure efficacité et une meilleure tolérance comme sous forme de soluté buvable (DEPAKINE® soluté buvable, TEGRETTOL® suspension), ou de sachets (MICROPAKINE® LP). [5]

c) Au comptoir

Lorsque la mère de l'enfant se présente à l'officine, le pharmacien devra en premier lieu la rassurer si l'épilepsie a été diagnostiquée récemment, tout en précisant les règles générales et les précautions d'emploi pour chaque antiépileptique. Lors du renouvellement du traitement, le pharmacien réaffirmera les recommandations tout en interrogeant la mère sur l'efficacité du traitement, la possible survenue d'effets secondaires, l'évolution des crises,

l'acceptation du médicament par l'enfant... ce qui permettra d'instaurer un climat de confiance.

Comme le médecin, le pharmacien a un rôle majeur au niveau de la prévention des intoxications médicamenteuses qui, chez l'enfant, sont souvent dues à des erreurs d'administration (dose, fréquence...) ou à une absorption accidentelle à l'insu des parents.[19] Il devra donc insister sur la posologie à respecter tout en présentant à la mère l'utilisation de la forme galénique (utilisation d'une pipette par exemple).

d) Le Stiripentol

Il est à noter qu'il existe un antiépileptique réservé aux enfants : le Stiripentol (Diacomit®), dont le mécanisme d'action est inconnu. Sa structure d'alcool allylique ne permet de l'apparenter à aucun autre médicament de la famille.

Il n'a d'indication que chez les enfants atteints par une forme exceptionnelle d'épilepsie, dite « épilepsie myoclonique sévère du nourrisson » : EMSN ou syndrome de Dravet, décrit par la neurologue française Charlotte Dravet en 1982. Il peut être prescrit en association au clobazam et au valproate de sodium lorsque ces médicaments ne peuvent permettre un contrôle satisfaisant des convulsions. Le stiripentol ne doit pas être associé à d'autres antiépileptiques car ils sont inefficaces dans le traitement de l'EMSN voire dangereux car ils peuvent augmenter la fréquence des crises. [2]

e) La chirurgie

Un autre moyen de vaincre l'épilepsie chez l'enfant et le nourrisson est la chirurgie. En effet, aujourd'hui l'exérèse d'un foyer épileptogène est possible chez l'enfant même durant la première année de vie.

3– Enfant épileptique et la scolarité

Les épilepsies infantiles touchent un cerveau en pleine maturation, à une période clé du développement cognitif et psychoaffectif. Elles sont donc susceptibles d'avoir des retentissements importants sur le langage, la mémoire, l'attention, le comportement... [17]

C'est pourquoi beaucoup d'enfants épileptiques présentent des difficultés scolaires, le plus souvent liées à des problèmes de comportement plutôt qu'à des troubles physiques. [1]

Il est alors nécessaire d'informer le personnel éducatif de l'école de l'état de santé de l'enfant pour lui permettre de réagir de façon adaptée en cas de crise. De même, d'éventuelles maladresses psychomotrices et difficultés scolaires pourront être prises en charge à temps, ce qui évitera ainsi des situations extrême et l'orientation de l'enfant vers un centre spécialisé. [18]

Quant au médecin et au pharmacien, ils sauront rassurer les parents en montrant que l'épilepsie mène rarement à l'arriération mentale, les enfants épileptiques ne sont pas intellectuellement handicapés. [20]

L'enfant peut appréhender la prochaine crise et s'inquiéter de ce que les autres enfants vont penser. De plus, l'épilepsie peut perturber la routine établie de la famille. Néanmoins les parents devront rassurer leur enfant et ne pas lui communiquer leur propre inquiétude. [20]

4– Prise en charge neuro-psychologique : une importance reconnue [17]

La prise en charge neuropsychologique permet d'évaluer de façon précise les fonctions cognitives et leurs éventuels déficits pour chaque enfant épileptique. Cette évaluation aide à identifier la zone cérébrale atteinte ; surtout, elle permet de mettre en place des stratégies personnalisées de rééducation, de soutien, adaptées aux troubles propres à chaque enfant.

Cette prise en charge peut améliorer de façon spectaculaire le développement cognitif, affectif et social des enfants atteints. Elle contribue à éviter l'échec scolaire. En expliquant aux parents l'origine des troubles de leur enfant, elle les soulage d'un fréquent sentiment de culpabilité. Elle redonne à l'enfant confiance en lui, tout en l'aidant à se responsabiliser.

Le pharmacien, tout comme le médecin, sauront rassurer les parents en évitant l'apparition de tout sentiment de culpabilité tout en leur expliquant qu'ils ne doivent pas exprimer leurs doutes à leur enfant mais au contraire, ils doivent le rassurer et le seconder dans la prise du traitement.

B) L'épilepsie chez l'adolescent

1– Evolution de l'épilepsie [21]

L'adolescence est une époque charnière. Certaines maladies épileptiques peuvent débiter dans cette tranche d'âge comme l'épilepsie myoclonique juvénile. D'autres, à l'inverse, cesseront de se manifester comme l'épilepsie partielle rolandique ainsi que l'épilepsie absence propre aux enfants.

D'autres enfin persisteront, comme les épilepsies focales liées à une malformation, décevant l'espoir de voir guérir une maladie ayant débuté dans l'enfance.

2– L'adolescent face aux changements [21]

L'adolescence est une période parfois difficile, car c'est l'âge où apparaissent les transformations/pubertaires, où le jeune doit acquérir une certaine autonomie et faire des choix pour sa vie future.

Traiter l'épilepsie dans ce contexte peut alors s'avérer plus difficile que pendant l'enfance.

En effet, l'adolescent adopte un nouveau rythme de vie, il peut être davantage sujet à des effets secondaires inesthétiques comme l'apparition d'acné, une prise de poids... De plus, la prise du traitement à heure fixe surtout lorsque l'épilepsie est contrôlée depuis plusieurs années peut s'avérer être un lourd fardeau pour un jeune qui recherche autonomie et liberté.

Des problématiques nouvelles peuvent surgir comme la nécessité de faire des choix professionnels dont certains pourront être déconseillés à une personne épileptique. De plus, c'est à cette période de la vie que le malade sera confronté à de nouveaux risques comme la pratique d'un sport, la conduite de véhicules, les sorties, la mauvaise gestion du sommeil, la consommation d'alcool, qui peuvent s'avérer néfastes quant à l'apparition des crises.

Toutes ces difficultés pourront être abordées avec le médecin (qui pourra remplacer le pédiatre) mais aussi avec le pharmacien qui peut être en mesure de se présenter comme un interlocuteur à part entière.

3– Conseils à prodiguer [22]

Il faut insister avec l'adolescent épileptique sur la nécessité de prendre son traitement régulièrement et à heure fixe afin d'éviter toute apparition de nouvelles crises même si l'épilepsie est contrôlée depuis de nombreuses années.

Le pharmacien saura notifier l'importance d'un sommeil régulier avec des heures de coucher et de lever cohérentes tout au long de la semaine.

Les sorties sont évidemment autorisées même si elles ne doivent pas être trop fréquentes pour éviter une fatigue et une dette de sommeil. Le lendemain d'un coucher tardif, il est souvent préférable de prendre les traitements au réveil quelle que soit l'heure plutôt que de se réveiller uniquement pour prendre son traitement.

Si l'adolescent souffre d'une épilepsie photosensible, il faudra le mettre en garde contre certaines fréquences lumineuses qu'il pourra rencontrer en boîte de nuit (stroboscopes), en regardant certains films ou encore en jouant à des jeux vidéos.

Dans tous les cas, l'adolescent devra se montrer vigilant face à ces stimulations lumineuses intermittentes et il devra prévenir son médecin s'il a ressenti une sensation de malaise face à ces dernières.

C) L'épilepsie chez la femme

Des études récentes ont présenté sous un nouvel éclairage les problèmes particuliers des femmes atteintes d'épilepsie ; ce qui permet de mieux comprendre comment situer des troubles épileptiques par rapport aux diverses phases de la vie d'une femme de la puberté à la ménopause. [23]

1- Contraception

Le choix des moyens contraceptifs dépend en partie de la nature du traitement antiépileptique qui est prescrit à la femme en âge de procréer. La patiente épileptique devra mettre au courant son gynécologue de sa maladie et du traitement qu'elle suit. [21]

Les médicaments inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital, la phénytoïne ou encore la carbamazépine rendent inefficace la contraception hormonale par pilule médio- ou mini-dosée et peu sûre la contraception normodosée (à 50 microgrammes d'éthinylestradiol par jour). [1]

Mais il existe également parmi la nouvelle génération d'antiépileptique des traitements qui n'interféreront pas avec la pilule comme le valproate de sodium, le lévétiracetam ou encore la gabapentine.

Il est à noter le cas particulier de l'association d'un estroprogestatif avec le LAMICTAL ®. En effet, la pilule diminue l'action de la lamotrigine. Dans le cas de cette association, il faut augmenter voire même doubler les doses de la lamotrigine.

Si la patiente prend un antiépileptique inducteur enzymatique qui ne permet pas une contraception par voie orale, le pharmacien pourra lui conseiller d'autres moyens de contraception. Des préservatifs masculins ou féminins peuvent être utilisés mais aussi des spermicides sous forme d'ovules ou de crèmes. La pose d'un stréilet est réservée aux femmes ayant déjà eu des enfants. [21]

Si la contraception échoue et que la femme décide d'avoir recours à une interruption volontaire de grossesse, il faut lui expliquer qu'un soutien psychologique est souhaitable. En

effet, le risque de période dépressive est plus élevé chez la femme épileptique que chez les autres.

Si, pour des raisons médicales, il est utile que la patiente soit sous pilule minidosée, le traitement antiépileptique devra être choisi de façon à ce que l'efficacité de cette contraception soit assurée.

2– Grossesse

En cas de désir de grossesse chez une femme épileptique, elle doit en informer son neurologue et son gynécologue. La grossesse se préparera au moins six mois à l'avance. Si une patiente, bien équilibrée depuis plusieurs années, est sous polythérapie, ce projet de grossesse invite à se poser la question de diminuer le traitement. Dans tous les cas il faudra rassurer la patiente en lui démontrant que le neurologue cherchera toujours à obtenir le meilleur rapport dose-efficacité. [21]

Un complément vitaminique contenant de l'acide folique pourra être prescrit (SPECIAFOLDINE®). La prise doit débuter au minimum un trimestre avant la conception et se poursuivre pendant le premier trimestre de la grossesse.

Avec certains médicaments, un complément en vitamine D pourra être prescrit pendant les quatre derniers mois de grossesse ou en une seule dose au sixième mois.

Une femme épileptique peut se voir prescrire de la vitamine K au cours de son dernier mois de grossesse si son traitement antiépileptique est inducteur enzymatique. [21]

L'effet de la grossesse sur l'épilepsie est difficile à prévoir, néanmoins, trois situations sont possibles :

- absence de modification des crises dans 50 % des cas ;
- amélioration de la fréquence des crises dans 25 % des cas ;
- aggravation des crises dans 25 % des cas en début de grossesse [18].

3– Risques de malformations du fœtus

La future mère doit être informée que la fréquence des malformations du fœtus est de 6 à 8 %, soit le double de celle de la population générale. Ces risques sont détectables pendant la grossesse. C'est lors du premier trimestre que le risque malformatif est le plus élevé.

La patiente doit savoir que sous certains antiépileptiques des risques hémorragiques peuvent survenir chez le nouveau né ce qui entrainera une supplémentation en vitamine K.

La plupart des médicaments antiépileptiques font courir des risques théoriques de malformation, mais ces risques restent difficiles à estimer à l'échelle d'une seule personne. En ce qui concerne les molécules les plus récentes, les effets malformatifs ne sont pas encore connus avec certitude.

Quel que soit le traitement suivi par la femme enceinte, le pharmacien saura lui rappeler que le traitement doit être pris régulièrement, sans interruption intempestive. En effet, la recrudescence des crises serait dommageable à la mère et à l'enfant et ferait courir un risque d'accouchement prématuré.

En cas de survenue d'un état de mal, il peut y avoir des risques graves pour le fœtus.

Certaines malformations, incompatibles avec la vie peuvent donner lieu à des interruptions thérapeutiques de grossesse. D'autres, plus mineures, peuvent être opérées précocement et seront sans conséquence pour l'avenir (les malformations rénales ou urinaires, les becs-de-lièvre).

Le pharmacien devra pouvoir rassurer la patiente et lui dire que dans la majorité des cas, le traitement antiépileptique pris pendant la grossesse n'a pas de conséquences nocives sur le nouveau-né.

4– Allaitement

Pour certaines molécules, l'allaitement est contre indiqué, dans d'autres cas les données concernant le passage dans le lait de ces dernières ne sont pas suffisantes...

Les traitements antiépileptiques et l'allaitement sont donc en général non compatibles. De plus, l'allaitement peut représenter pour la mère une fatigue et une privation de sommeil qui risquent de faire réapparaître des crises.

Toutefois, il convient de prendre en compte le bénéfice psychologique important que l'allaitement peut apporter dans la relation mère-enfant. [24]

5– Menstruations

L'influence des règles sur la survenue des crises d'épilepsie varie selon les formes de l'épilepsie, mais il est effectivement des cas où les crises peuvent être plus fréquentes ou même n'apparaître qu'au moment des règles. [21]

Dans ces cas de crises cataméniales, elles peuvent survenir pendant les jours qui précèdent la menstruation ou pendant les règles elles-mêmes. Le ratio plus élevé des estrogènes par rapport à la progestérone pourrait augmenter la fréquence des crises. La rétention d'eau, un déséquilibre des électrolytes et même le manque de sommeil peuvent également y contribuer. [23]

Pendant cette période, un traitement antiépileptique d'action rapide peut servir de traitement d'appoint, en plus du traitement de fond.[21]

Enfin, on a signalé chez certaines femmes atteintes d'épilepsie, en particulier chez celles qui présentent des crises partielles complexes, des troubles menstruels tels que l'aménorrhée, l'oligoménorrhée ainsi qu'une irrégularité des cycles.[23]

6– Ménopause [21]

L'influence de la ménopause sur l'épilepsie est variable. Certaines épilepsies s'atténuent avec l'âge (surtout si les crises étaient associées à la menstruation), d'autres surviennent pendant cette période.

A l'inverse, l'épilepsie n'a aucune influence sur la date d'apparition de la ménopause et sur sa prise en charge.

Certains traitements antiépileptiques pouvant majorer le risque d'ostéoporose, un complément par calcium et vitamine D peut être utile.

Tableau 1
Récapitulatif [2] [4] [5]

DCI	Térato-génicité sur modèle animal	Association avec contraceptif oral	Allaitement	Supplémentation en vitamine K
Benzodiazépines (clobazam, clonazépam, diazépam)	Faible	possible	A éviter, passage dans le lait	aucun
Carbamazépine, Oxcarbazépine	Oui	déconseillée	Contre indiqué	Apport à la mère et au nouveau né
Ethosuximide	Oui	possible	A éviter (données insuffisantes)	aucun
Felbamate	Inconnue	possible	Innocuité non établie	aucun
Gabapentine	Inconnue	possible	déconseillé	aucun
Lamotrigine	Faible ou nulle	A utiliser avec précaution	Contre indiqué	aucun
Lévétiracétam	Oui	possible	Déconseillé (données insuffisantes)	aucun
Phénobarbital	Oui	déconseillée	Contre indiqué	Apport à la mère et au nouveau né
Phénytoïne	Oui	déconseillée	Contre indiqué	Apport à la mère et au nouveau né
Prégabaline	Non	possible	Innocuité non établie	aucun
Tiagabine	Inconnue	possible	Déconseillé	aucun
Topiramate	Oui	déconseillée	Contre indiqué	aucun
Valproate de sodium	Oui	possible	Passage faible dans le lait	aucun
Vigabatrin	Oui	possible	Déconseillé (données insuffisantes)	aucun
Zonisamide	Oui	possible	Contre indiqué	aucun

D) L'épilepsie chez l'homme [25]

1– Sexualité

Un homme atteint d'épilepsie peut s'inquiéter de l'incidence qu'aura sa maladie sur ses relations sexuelles. Si les crises du patient sont bien maîtrisées, il faut le rassurer : l'épilepsie ne devrait pas affecter ses performances sexuelles.

Dans certains cas, lorsque les crises prennent leur origine dans le lobe pariétal, elles peuvent causer (rarement) des érections, des éjaculations ou encore de l'excitation sexuelle. Plus souvent, les crises dues à une activité anormale dans une autre partie du cerveau, comme au niveau du lobe temporal, peuvent diminuer le désir sexuel.

Il est à noter que les rapports sexuels provoquent rarement des crises. Une vie sexuelle satisfaisante contribue à donner à l'homme un sentiment de bien-être ce qui crée des conditions qui favorisent la maîtrise des crises.

2– Traitement et libido

Bien que, comme dit précédemment, l'épilepsie ait habituellement peu d'incidence sur la sexualité chez les hommes, les traitements peuvent avoir des effets secondaires d'ordre sexuel. En effet, certains peuvent être à l'origine d'une impuissance ; mais le plus souvent, ils diminuent la libido.

Néanmoins, il est difficile de lister les antiépileptiques ayant des effets secondaires sexuels car ils ne font pas partie des mentions légales de la classe. De plus de nombreux médicaments n'ayant pas fait l'objet d'étude concernant la sexualité, il est difficile de se prononcer quant à leur effet sur la libido.

La Lamotrigine (Lamictal) semble, en l'état actuel des connaissances, être le mieux supporté des antiépileptiques sur le plan sexuel. Son association permettrait parfois de réduire les doses des autres médicaments et de récupérer des fonctions sexuelles perturbées. [26]

Si un homme épileptique souffre de dysfonctionnement sexuel, il est important qu'il en parle à son neurologue pour éventuellement adapter le traitement.

3– Paternité

Un futur papa épileptique peut se poser la question s'il risque de transmettre son épilepsie à son enfant ; il faudra le rassurer : le risque pour un homme souffrant d'épilepsie d'avoir un enfant atteint d'épilepsie est à peu près le même que pour un homme qui ne souffre pas d'épilepsie, c'est-à-dire très faible.

E) L'épilepsie chez le sujet âgé

Pendant un grand nombre d'années, l'épilepsie a été considérée comme une maladie de l'enfant. Il a été désormais établi que, bien que l'épilepsie débute effectivement souvent au cours des dix premières années de la vie, il est encore plus probable qu'elle se déclare vers l'âge de 60 ans ou plus.

1– Diagnostic et étiologies

a) diagnostic

La survenue de crises épileptiques chez le sujet âgé est fréquente. En effet, il s'agit de la troisième pathologie neurologique rencontrée après les accidents vasculaires cérébraux et la démence. L'incidence de l'épilepsie augmente avec l'âge chez l'adulte à partir de 60 ans et ceci de façon spectaculaire à partir de 75 ans.

De récentes études épidémiologiques ont montré que le sujet âgé était principalement atteint de crises partielles simples ou complexes. [27]

Leur diagnostic est difficile du fait de l'association d'autres pathologies neurologiques et cardiovasculaires. [18]

De plus, les manifestations épileptiques chez le sujet âgé peuvent être trompeuses. Elles peuvent se présenter sous forme de troubles de la conscience, de mouvements anormaux paroxystiques, d'une rupture de contact avec apparition d'automatismes, ou encore sous forme de malaise, de chute, de syndrome confusionnel... [28]

b) étiologies

Les causes de l'épilepsie peuvent être multiples mais l'origine vasculaire (accident vasculaire cérébral) prédomine. En effet, suite à un accident, l'irrigation sanguine insuffisante et donc un apport diminué en oxygène de certaines parties du cerveau peuvent provoquer des lésions qui seront à l'origine de crises. [27]

Parmi les autres causes de survenue d'épilepsie chez le sujet âgé on retrouve l'abus d'alcool, les tumeurs cérébrales, les traumatismes, certaines infections... [28]

Le diagnostic et le traitement de l'épilepsie du sujet va donc devenir une priorité pour les médecins, neurologues, gériatres... [28]

2– Traitement

a) Instauration du traitement [18]

La décision de mettre en route ou non un traitement antiépileptique chez les personnes âgées devra également se poser en fonction de la fréquence et du caractère invalidant ou non des manifestations épileptiques.

Tout particulièrement chez le sujet âgé, on privilégiera la monothérapie avec des médicaments antiépileptiques bien tolérés, faciles d'emploi et surtout non sédatifs afin de maintenir au mieux l'intégrité des fonctions cognitives.

Le traitement instauré devra prendre en compte les caractéristiques et spécificités de cette tranche d'âge, comme les autres maladies dont va souffrir le patient et les traitements associés, mais aussi le profil psychologique et social.

b) Rôle du pharmacien [19]

Avant la délivrance des médicaments à une personne âgée, le pharmacien doit s'assurer de l'existence éventuelle d'un autre traitement déjà en cours. Ce type de patient, plus que tout autre, peut recevoir des ordonnances de plusieurs médecins et consomme des médicaments sans ordonnance ; ce qui multiplie les interactions, les effets indésirables et le risque de survenue de pathologie d'origine iatrogène.

Le pharmacien doit donc consulter attentivement l'historique médicamenteux du patient. Lorsqu'un sujet âgé prend un antiépileptique générique, il faut éviter de changer de marque de générique lors du renouvellement. Il faut s'assurer que le patient peut prendre correctement ses médicaments (forme galénique, modalités d'administration). Lors de l'instauration du traitement et même par la suite si nécessaire, le pharmacien pourra inscrire lisiblement la posologie sur les conditionnements et, si nécessaire, rédiger un plan de prise. Si le conditionnement de l'antiépileptique a été modifié (couleur, volume...) il faut le signaler au patient. Le pharmacien saura évaluer l'observance du traitement en posant des questions

comme « vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments ? ». Le pharmacien devra faire preuve d'une vigilance accrue lorsqu'il délivrera des médicaments sans ordonnance.

Lorsque le malade est connu du pharmacien, celui-ci peut s'enquérir de l'évolution de l'épilepsie, ce qui pourra éventuellement le renseigner sur le comportement du malade face à la thérapeutique.

Les effets indésirables principalement rencontrés seront une sédation ou encore une altération des fonctions cognitives. Le pharmacien saura mettre en garde le patient mais aussi ses proches.

En cas d'insuffisance rénale ou encore hépatique qui seront plus facilement rencontrées chez le sujet âgé, certaines adaptations de posologie pourront avoir lieu.

Tableau 2
Effets cognitifs et adaptation de posologie
concernant les antiépileptiques [5]

DCI	Effets cognitifs	Adaptation de posologie
Benzodiazépines (clobazam, clonazépam, diazépam)	Oui, utiliser avec prudence chez le sujet âgé.	Diminution en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
Carbamazépine, Oxcarbazépine	Oui, utiliser avec prudence chez le sujet âgé.	Précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
Ethosuximide	Oui	Non
Felbamate	Oui	Utilisation prudente chez l'insuffisant rénal (absence d'études)
Gabapentine	Oui	Diminution en cas d'insuffisance rénale en fonction de la clairance de la créatinine.
Lamotrigine	Oui	Non
Lévétiracétam	Oui	Diminution en cas d'insuffisance rénale en fonction de la clairance de la créatinine.
Phénobarbital	Confusion mentale	Non
Phénytoïne	Oui	Non
Prégabaline	Oui (vertiges)	Diminution en cas d'insuffisance rénale en fonction de la clairance de la créatinine
Tiagabine	Oui	Diminution en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée
Topiramate	Oui	Posologie réduite de 50 % si insuffisance rénale.
Valproate de sodium	Peu	Diminuer éventuellement en cas d'insuffisance rénale.
Vigabatrin	Oui	Utiliser à dose très progressive en cas d'insuffisance rénale.
Zonisamide	Oui, utiliser avec prudence chez le sujet âgé.	Utiliser à dose progressive en cas d'insuffisance rénale. Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Tout particulièrement en présence d'un sujet âgé, le pharmacien devra insister quant à l'observance du traitement par le patient. A la lecture de l'ordonnance, il saura détecter une adaptation de posologie qui pourrait ne pas avoir été réalisée. Il pourra prévenir le patient d'éventuels effets indésirables afin que ce dernier puisse prendre des précautions dans la vie quotidienne.

II) l'épilepsie et observance

La bonne observance par le patient du traitement antiépileptique sera la clé maitresse pour traiter l'épilepsie et ainsi diminuer le nombre de crises voir les supprimer.

En effet, une seule crise d'épilepsie peut avoir des conséquences graves selon les circonstances de survenues ; elle peut alors être responsable de noyade, d'accident de voiture, de chutes...

Le pharmacien devra donc pouvoir grâce à ses connaissances, prodiguer des conseils qui amélioreront l'observance du traitement par le patient épileptique, tout en l'informant des possibles effets secondaires qui peuvent survenir.

A) L'observance [19]

1- Définition

L'observance thérapeutique encore appelée « compliance » par les anglo-saxons, se définit comme le respect de la prescription médicale par le malade ou encore par l'adhésion de celui-ci à un schéma thérapeutique. C'est-à-dire que dans le cas d'un patient épileptique, en plus de respecter le bon usage des médicaments qui lui ont été prescrits, il doit également respecter les mesures hygiéno-diététiques associées.

Il a été prouvé que dès la fin du premier mois de traitement, 15 % des patients ne suivent plus rigoureusement leur prescription et après un an, un patient sur deux n'observe plus correctement son traitement ce qui s'avère très grave lorsqu'il s'agit d'un traitement antiépileptique. En pratique, il faut considérer que l'observance correspond au respect des directives verbales et prescrites prodiguées à la fois par le médecin et par le pharmacien.

Le pharmacien contribue grandement à la qualité de l'observance.

2- Manifestations de l'inobservance

Le pharmacien doit donc prodiguer des conseils nécessaires pour éviter l'inobservance qui, habituellement se traduit par :

- une sous observance avec diminution des doses, une prise irrégulière, la suppression de certaines administrations jusqu'à l'abandon momentané ou

complet du traitement. Cette sous observance peut se produire si le traitement comporte de nombreuses prises journalières ou encore lorsque des effets indésirables surviennent (prise de poids, acné...);

- au contraire une sur-observance qui se traduit par une augmentation des doses et de la fréquence des administrations, une diminution des intervalles d'administration et un cumul de doses. Ceci peut survenir si le patient pense qu'en augmentant la prise des antiépileptiques, la maladie sera mieux traitée.

En interrogeant le patient, le pharmacien pourra détecter certains signes permettant de douter de l'adhésion du malade à son traitement. L'intensité de certains effets secondaires (éruptions cutanées, somnolence, asthénie) pourrait faire soupçonner le pharmacien d'une anomalie au niveau de l'intervalle des prises ou au niveau de la posologie.

- La perte de l'acuité visuelle et la diminution de la dextérité chez la personne âgée influencent les comportements de l'observance.
- L'amertume du médicament peut entraîner sa non-acceptation, en particulier chez l'enfant.
- Le contexte psychologique souvent bouleversé lors de la découverte de l'épilepsie ou encore l'environnement du malade peuvent retentir sur l'adhésion au traitement.

B) Débuter un traitement antiépileptique et effets secondaires

Un traitement antiépileptique ne sera mis en place que si le rapport bénéfice-risque aura été évalué comme favorable. En effet, l'apparition d'une crise isolée n'engendrera pas de façon automatique la prescription d'un traitement au long cours étant donné les effets secondaires souvent nombreux des molécules antiépileptiques.

Dès lors qu'un patient présente sa première ordonnance d'antiépileptiques ou au moindre changement de médicament, il sera du devoir du pharmacien pour chaque molécule, d'informer le patient quant aux effets indésirables qui peuvent survenir de façon subite ou bien au long cours.

En cas d'association de plusieurs antiépileptiques, des effets secondaires peuvent s'additionner comme une altération des fonctions cognitives ou encore l'apparition d'éruptions cutanées, le patient devra donc être informé de ces effets secondaires qui auront plus de probabilité de survenir.

Le pharmacien saura adapter ses mises en garde selon le profil du patient à qui il s'adressera : il faudra insister sur la possible apparition de vertiges chez les personnes âgées ; ne pas oublier de mentionner des effets de somnolence pour les conducteurs de machines ; expliquer aux personnes soucieuses de leur ligne, qu'un effet orexigène et une possible prise de poids peuvent survenir avec certaines molécules ...

De cette façon, le patient informé, pourra mieux débiter son traitement dans un esprit éclairé.

Tableau 3

Principaux effets indésirables des antiépileptiques [1] [2] [5] [29]

DCI	Effets indésirables aigus idiosyncrasiques	Effets indésirables aigus dose-dépendants	Effets indésirables chroniques
Benzodiazépines (clobazam, clonazépam, diazépam)	Allergie bénigne	Sédation, excitation paradoxale.	Altérations des fonctions cognitives, syndrome de sevrage à l'arrêt.
Carbamazépine, Oxcarbazépine	Eruptions cutanées (5 à 10 %) <i>imposant l'arrêt</i> y compris syndrome de Lyell. Neutropénie. Syndrome lupique.	Diplopie, sensations vertigineuses, ataxie, nystagmus, asthénie, somnolence.	Hyponatrémie, syndrome lupique.
Ethosuximide	Aplasia médullaire, éosinophilie, neutropénie.	Troubles digestifs. Troubles neuro-psychiques (somnolence, céphalées...) jusqu'à psychiatriques (adultes).	Altérations des fonctions cognitives.
Felbamate	Aplasia médullaire, hépatite cytolitique.	Altérations des fonctions cognitives, sensations vertigineuses.	Altérations des fonctions cognitives, effet anorexigène
Gabapentine		Asthénie, sédation	Effet orexigène modéré
Lamotrigine	Eruptions cutanées graves <i>imposant l'arrêt</i> (éruptions maculo-papuleuses, syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell, œdème de Quinck)	Sensations vertigineuses, somnolence, céphalées, asthénie, troubles digestifs.	Mouvements anormaux (tics) chez les enfants, prise de poids (12 %).
Lévétiracétam	Asthénie, sédation	Asthénie, sédation, troubles du comportement, sensations vertigineuses.	
Phénobarbital	Allergie bénigne ou grave.	Sédation (adulte), excitation (enfant)	Altération des fonctions cognitives. Effets rhumatologiques : algodystrophies, ostéomalacie, maladie de Dupuytren. Effets « cosméto-

			logiques » : épaissement des traits du visage, hirsutisme, acné. Neuropathies périphériques.
Phénytoïne	Eruptions cutanées graves (syndrome de Lyell), anémie arégénérative, syndrome lupique, lymphome, allergie ;	Syndrome cérébello-vestibulaire (hypotonie, ataxie, vertiges, nystagmus...) (23), obnubilation, confusion, sommolence...	Effets « cosmétologiques » : hypertrophie gingivale (20%), hirsutisme, acné, épaississement des traits du visage... Atteinte cérébelleuse irréversible. Neuropathies périphériques. Ostéomalacie. Altérations des fonctions cognitives.
Prégabaline	Neutropénie rare	Etourdissements, vertiges, somnolence, troubles de la vision.	
Tiagabine		Sensations vertigineuses, asthénie, sédation, céphalées, tremblements.	
Topiramate	Glaucome à angle fermé <i>imposant l'arrêt</i> avec diminution rapide de l'acuité visuelle.	Troubles cognitifs et psychiatriques, paresthésies, céphalées, asthénie, sommolence, vertiges...	Altérations des fonctions cognitives, troubles du langage, effet anorexigène, lithiases urinaires.
Valproate de sodium	Hépatite cytolitique très rare, pancréatite, thrombopénie, hyperammoniémie, allergie bénigne.	Troubles digestifs, Asthénie, sédation.	Effet orexigène avec prise de poids, tremblement d'attitude, alopécie.
Vigabatrin	Psychose aiguë réversible rare, allergie bénigne.	Asthénie, sédation	Rétrécissement concentrique du champ visuel <i>imposant l'arrêt</i> le plus souvent asymptomatique. Effet orexigène
Zonisamide	Eruptions cutanées	Sensations vertigineuses, Sommolence, céphalées, dépression, irritabilité...	Convulsions (réduction de la sudation), lithiases urinaires.

C) Conduite du traitement et observance

1– Régularité des prises

Le patient épileptique doit être informé quant à l'importance de la prise régulière et conforme à la prescription de son traitement qu'il s'agisse d'une mono ou d'une polythérapie. Un seul oubli de médicaments peut être à l'origine de la survenue d'une crise.

De plus, le suivi du traitement est également nécessaire sur le plan biologique et électroencéphalographique afin que le médecin puisse estimer l'efficacité et les effets indésirables du traitement [18].

En général, le traitement épileptique ne se réduit pas à une seule prise quotidienne à part si le patient bénéficie d'une monothérapie d'action supérieure à 24 heures. La plupart des molécules ont une durée d'action brève et seront prises en deux ou trois fois, répartis si possible uniformément sur 24 heures (par exemple : 7 h, 16 h, 22 h) : de cette manière le taux plasmatique du médicament sera le plus régulier possible tout au long de la journée et de la nuit.

Certaines crises ont un horaire particulier, toujours le même chez un patient, et ne nécessitent donc pas une « couverture » de 24 heures, comme par exemple les crises de fin de milieu ou de fin de nuit, et seront évitées grâce à une seule prise de médicament au coucher.

2– Erreurs de prises

Si le patient épileptique se présente en expliquant qu'il a oublié une prise, il faut lui dire de prendre d'emblée la dose qu'il a oubliée sauf s'il ne reste que deux heures ou moins avant l'heure de la prise de la dose suivante [30]. Le patient ne doit pas hésiter à demander conseil à son médecin en cas d'omission de prise de médicament.

Le pharmacien doit rappeler au sujet épileptique l'importance de prendre le traitement à heure fixe et peut lui prodiguer des conseils comme prendre les médicaments au moment où il risque le moins de les oublier (heure des repas, habitude journalière qui se déroule toujours à heure fixe...), mais aussi en utilisant une boîte à pilules à compartiment pour chaque jour de la semaine [30].

Si un patient demande quelle est la conduite à tenir s'il a pris double dose d'un médicament, il faut le rassurer. Suivant le type de médicament, la prise suivante pourra être décalée, il est donc préférable de joindre le médecin prescripteur ainsi qu'en cas d'effets secondaires inhabituels qui surviendraient dans les heures suivant la double prise.

Si le patient pense que le fait de prendre une prise en plus d'un des médicaments s'il sent qu'une crise peut survenir, le pharmacien saura lui prouver que cela n'est d'aucun intérêt car la molécule ne pourra pas être absorbée assez vite pour faire effet [31].

3– Renouvellement

Il faut expliquer au patient qu'il ne doit jamais être « en panne » de médicaments, il doit prendre l'habitude de renouveler son traitement tous les mois et être vigilant avec les boîtes contenant 28 comprimés qui se termineront plus vite.

En cas de déplacement, le patient épileptique doit toujours avoir une ordonnance sur lui pour pouvoir la faire renouveler en cas d'oubli de médicaments ou encore pour qu'en cas d'accidents, les soignants puissent avoir accès à son traitement.

4– Voyage

En cas de voyage à l'étranger, il faut conseiller aux patients d'emporter des médicaments additionnels ainsi que l'ordonnance. Les voyageurs doivent se renseigner quant à la couverture dont ils seront bénéficiaires en cas de consultation d'un médecin dans le pays de destination. [23]

En cas de déplacement dans un pays de l'Espace économique européen (E.E.E.) ou en Suisse, le patient est couvert par l'Assurance Maladie et les frais médicaux sont pris en charge selon la législation en vigueur dans le pays de destination. Il suffit de demander la carte européenne d'assurance maladie avant de partir.

Si la destination est un pays qui ne fait pas partie de l'Espace Economique Européen, seuls les soins urgents imprévus pourront éventuellement être pris en charge par la caisse d'Assurance Maladie. [29]

En cas de voyage dans un pays avec un fuseau horaire différent du notre, étant donné que le manque de sommeil peut déclencher l'apparition de crise, il faut conseiller au voyageur

qu'il se repose avant le départ. Même en cas de décalage horaire, les médicaments doivent être pris à intervalles réguliers.

Il est préférable que le patient épileptique ait sur lui la liste du nom commercial mais surtout chimique de ses médicaments. [32]

D) Arrêt du traitement

1– Désir d'arrêter le traitement

Lorsqu'un patient sous mono ou polythérapie est équilibré et qu'il ne souffre plus de crises, ce dernier peut se sentir guéri et tenter alors d'arrêter un ou plusieurs médicaments. Cet arrêt brutal sans avis médical peut déclencher la survenue de crises dans un délai plus ou moins long.

Si le patient exprime des doutes quant à la nécessité de prendre son traitement car il pense que son état est stabilisé et que ses crises ont disparu, il est du devoir du pharmacien de lui rappeler que cet état maîtrisé est l'œuvre de son traitement et que toute tentative d'arrêt d'un ou de plusieurs médicaments ne doit pas se faire sans l'avis du neurologue.

2– Recommandations en cas d'arrêt

Tout arrêt du traitement doit être établi après information éclairée du patient et ne sera jamais imposé contre sa volonté [4].

Les recommandations font diminuer de 25 % la posologie tous les trois mois, et il est possible d'opérer plus lentement encore. C'est alors que le pharmacien pourra relire l'ordonnance du neurologue avec le patient et insister sur cet aspect décroissant de la posologie.

Un suivi par électroencéphalogramme peut avoir lieu étant donné que l'apparition d'anomalies en cours du sevrage ou l'existence d'anomalies préexistantes au sevrage constituent un facteur de récurrence. Le rythme de ce suivi n'est cependant pas codifié [1].

3– L'électroencéphalogramme

Si le patient n'a jamais encore fait l'objet d'un suivi par électroencéphalogramme (EEG), le pharmacien pourra lui expliquer son principe et sa mise en œuvre [18].

L'EEG permet de déceler et mesurer l'activité électrique produite par le fonctionnement cérébral. L'EEG rassemble les potentiels électriques sur un appareil qui amplifie les signaux et les transcrit afin qu'ils puissent être analysés. Les signaux seront

recueillis grâce à des électrodes posées sur le cuir chevelu et le visage, elles seront maintenues en place par un casque élastique. L'examen standard dure environ 20 minutes.

L'enregistrement commence par un tracé de repos, qui dure environ 10 minutes, avec les yeux fermés puis ouverts.

Ensuite deux épreuves de stimulation auront lieu :

- **l'épreuve de l'hyperpnée** : pendant plusieurs minutes, le patient doit respirer profondément et souffler. Cette épreuve permet de mettre en évidence des anomalies ;
- **l'épreuve de stimulation lumineuse** : le patient est soumis à des flashes lumineux (yeux fermés et ouverts) avec des fréquences différentes. Elle permet de montrer une éventuelle sensibilité à la lumière chez certains patients.

L'EEG réalisé ainsi en laboratoire met en évidence des anomalies caractéristiques présentes entre les crises, de façon permanente ou intermittente.

Il est important d'insister sur le fait que cet examen rapide est à la fois non invasif et non douloureux.

4- Sevrage

Le pharmacien saura rassurer le patient s'il a la crainte que l'épilepsie devienne plus difficile à contrôler après le sevrage. En effet, cette dernière n'est pas étayée. Il a été démontré que les patients ayant récidivé au cours d'un sevrage sont à nouveau correctement équilibrés lors de la reprise de leur traitement [2].

Lors de l'arrêt d'un traitement antiépileptique le sujet doit se sentir entouré, le pharmacien pourra seconder le neurologue et présenter les bénéfices du sevrage comme l'arrêt des effets secondaires, une vie quotidienne améliorée grâce à la diminution de prise de médicaments ...

Il faudra néanmoins mettre le patient en garde contre certaines situations pouvant déclencher la survenue de crises et lui prodiguer des conseils notamment hygiéno-diététiques.

III) l'épilepsie au comptoir

A) Automédication

1 – Risques de l'automédication

D'une façon générale, il faut retenir que l'automédication conforte le malade dans l'idée qu'il souffre d'une « petite maladie » car les symptômes dont il souffre sont souvent peu graves et sont estompés grâce au traitement que le patient s'administrera.

Néanmoins, l'automédication peut retarder un diagnostic en masquant momentanément le véritable degré des symptômes. Le pharmacien qui conseille un médicament doit donc impérativement s'enquérir d'une prise antérieure ou actuelle de médicament qu'il s'agisse d'un traitement de fond contre l'épilepsie ou d'un premier essai de prise d'automédication.

L'automédication, surtout lorsqu'elle concerne un épileptique polymédiqué peut conduire à l'utilisation inappropriée et dangereuse de médicaments qui pourraient par exemple abaisser le seuil épileptogène ou interférer avec le mécanisme du traitement.

L'automédication peut être une source évidente de survenue d'effets indésirables comme une constipation, une diarrhée, des douleurs gastriques, notamment lorsque l'utilisation du médicament est prolongée dans le temps ou lorsque l'habitude est vite adoptée de prendre le médicament dès que le symptôme apparaît.

La poursuite d'une médication après guérison peut engendrer une accoutumance voire une résistance au médicament.

Le non-respect des posologies ou du rythme d'administration provoquera l'apparition d'effets secondaires.

Le pharmacien devra instruire le patient à propos du bon emploi des médicaments, mais aussi à propos des risques encourus par toute médication instaurée sur initiative personnelle.

2 – Rôle du pharmacien [19]

Le pharmacien doit insister auprès du patient quant à son rôle et à celui du médecin qui consiste à lui conseiller ou non l'instauration d'une automédication. Le patient ne doit pas utiliser de médicaments dit « familiaux » sans avoir consulté un professionnel de la santé d'autant plus qu'il souffre d'épilepsie.

Lorsque le traitement est instauré, il doit être le plus court possible, il faut éviter les automédications prolongées souvent sources de iatrogénèse.

La monothérapie doit être privilégiée face à une polythérapie.

Les précautions d'emploi du médicament conseillé doivent être strictement respectées.

L'automédication ne doit pas être permise lorsqu'un traitement est déjà en cours pour soigner les symptômes : seul le médecin est autorisé à modifier la thérapeutique.

Le désir de reprendre un traitement qui a déjà réussi pour une pathologie identique n'autorise pas l'automédication : la consultation est de rigueur.

Le pharmacien doit dire à son patient épileptique d'informer son médecin traitant lorsqu'une automédication est débutée.

Le pharmacien doit impérativement déconseiller l'automédication chez le nourrisson, l'enfant, la femme enceinte ou qui allaite.

3 – Particularités de l'automédication d'un patient épileptique

Le pharmacien doit mettre en garde le patient épileptique contre toute utilisation de formes galéniques contenant des dérivés terpéniques qui abaissent le seuil épileptogène ce qui peut provoquer la survenue de crises.

« Terpène » est un terme général désignant des substances aromatiques d'origine végétale. Celles-ci sont traditionnellement utilisées pour leurs propriétés respiratoires (stimulante, expectorante, antiseptique) et leur pouvoir révulsif en cas d'application sur la peau. Les plus utilisées sont le camphre, le menthol, l'eucalyptol, les huiles essentielles de menthe, de térébenthine, de niaouli, de pin, d'anis, etc.

Certains terpènes, et surtout le camphre, ont été responsables de convulsions, de pauses respiratoires chez le nourrisson, en cas de surdosage. Ils peuvent également provoquer des troubles du comportement chez la personne âgée. Ces produits doivent être utilisés avec prudence aux âges extrêmes de la vie. [33]

a) La douleur et les antalgiques

Le pharmacien délivrera des antalgiques dans des circonstances bien définies comme une douleur manifestement banale (petit traumatisme, douleur dentaire, céphalées simples) ou bien lorsqu'il s'agit d'une douleur bien connue et définit comme « habituelle » par le patient (douleurs rhumatismales ou prémenstruelles).

Lorsqu'un patient épileptique se présente à la pharmacie se plaignant de ce type de douleurs, le médicament de choix qui lui sera conseillé sera le paracétamol.

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ne seront utilisés qu'en deuxième intention si les douleurs persistent car ils sont déconseillés chez l'épileptique. Il sera préférable dans ce cas d'orienter le patient vers une consultation médicale.

Certains antalgiques associés contenant à la fois du paracétamol et de la codéine sont à éviter car ils peuvent augmenter les effets indésirables de certains épileptiques comme l'altération de la vigilance.

Les antalgiques locaux, les myorelaxants se présentant sous forme de baume, de gel type SYNTHOL ® , CLIPTOL ® contenant des huiles essentielles sont à proscrire chez l'épileptique. [34] [35]

b) Pathologies ORL

Lorsque la pathologie est accompagnée de fièvre, spécialement dans le cas d'un épileptique et surtout lorsqu'il s'agit d'un enfant, la priorité sera de faire diminuer la température. En effet, la fièvre favorise le risque de convulsions surtout chez le sujet jeune car elle abaisse le seuil épileptogène.

Si une prise régulière de paracétamol n'a pas fait descendre la température, le pharmacien doit conseiller vivement une consultation médicale.

→ LE RHUME

Lorsqu'un épileptique souffre d'un rhume, les gouttes nasales contenant des dérivés terpéniques (EUVANOL ®, NECYRANE ®...) sont à proscrire malgré leur fort pouvoir antiseptique [36] [37].

Le pharmacien s'orientera plus volontiers vers des lavages de nez à l'eau de mer (LYOMER ®, PHYSIOMER ®) ou du sérum physiologique (PHYSIOLOGICA ®) si le rhume est accompagné de rhinorée ; dans le cas d'une obstruction nasale, il conseillera de l'eau de mer hypertonique (LYOMER ® hypertonique).

Les inhalations (BALSOFUMINE ®, PERUBOR ®...) ou encore les baumes révulsifs à appliquer sur la poitrine (VICKS VAPORUB ®...) sont également à proscrire car ils contiennent des dérivés terpéniques. Ces produits sont d'ailleurs contre indiqués chez les nourrissons. [38] [39] [40]

En plus d'un traitement local, le pharmacien pourra conseiller du paracétamol par voie orale ainsi que de la vitamine C pour stimuler les défenses de l'organisme. Les produits conseils associant le paracétamol ou l'ibuprofène avec des antihistaminiques et/ou des vasoconstricteurs sont à éviter.

→ LA TOUX

En cas de toux sèche, le pharmacien saura être vigilant quant à son conseil.

En effet, certains sirops (BIOCALYPTOL®) contiennent des dérivés terpéniques susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène ; d'autres comme TROPHIRES ®, PULMODEXANE ®, TUSSIDANE ®, peuvent provoquer des convulsions en cas de surdosage.[41] [42] [43] [44]

Le pharmacien pourra conseiller dans le cas d'une toux sèche de l'HELICIDINE ® ou bien du DROSETUX ® (laboratoire BOIRON ®).

→ MAUX DE GORGE

En cas de maux de gorges peu intenses non accompagnés de fièvre, le pharmacien évitera de conseiller l'utilisation de collutoires souvent très concentrés en alcool (ANGI SPRAY® , STREPSILSPRAY®) [45] [46].

Les pastilles indiquées dans les irritations de la gorge contenant du menthol (PULMOLL®, VALDA®) sont à proscrire [47] [48].

Les pastilles antiseptiques type LYSOPAÏNE® ou STREPSILS® sont à éviter car certains de leurs excipients sont des dérivés terpéniques [49] [50].

Le pharmacien peut orienter son conseil vers des produits homéopathiques (HOMEOVOX®).

c) Hygiène bucco-dentaire

De nombreux bains de bouche sont à éviter chez l'épileptique car ils contiennent des dérivés terpéniques qui « peuvent entraîner à doses excessives des accidents neurologiques à type de convulsion » (ALODONT®, ELUDRIL®...) [51] [52].

Le SYNTHOL®, quant à lui est à proscrire [34].

Le pharmacien saura être vigilant concernant certains dentifrices qui contiennent des dérivés terpéniques sous forme d'huile essentielle de menthol, d'eugénol... (FLUOCARIL®, COLGATE TOTAL®, HOMEODENT®, ELMEX®...)

B) Génériques

1 – Cas particulier des antiépileptiques

Suite aux décès de deux épileptiques survenus peu de temps après avoir changé leur traitement pour un générique, l’Afssaps a réalisé une évaluation de la substitution générique chez les patients traités pour cette affection.

En conclusion, la responsabilité des médicaments génériques n’a pu être affirmée dans la survenue de crises épileptiques. Toutefois, l’Afssaps précise que le médecin, avant toute prescription, devra s’assurer que le patient a bien compris ce que représente la substitution générique. En effet, toute anxiété anticipatoire peut, par elle-même, précipiter la récurrence de crises épileptiques.

2 – Substitution et devoirs du pharmacien [19]

Le droit de substitution et la délivrance de génériques à la place des princeps accordés aux pharmaciens a pour but de réaliser des économies de santé. En effet, les médicaments génériques sont vendus moins chers car ils n’ont plus à supporter l’amortissement des recherches qui ont permis de développer le médicament princeps [21]. Il s’agit d’un argument que le pharmacien pourra facilement expliquer au patient qui peut se demander d’où provient cette différence de prix.

L’article L. 601-6 du code de la santé publique définit le médicament générique comme une spécialité « qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

Pour des raisons de qualité du suivi et d’efficacité thérapeutique liés au comportement du malade, le médecin garde la possibilité d’exclure la substitution par la mention « non substituable » qu’il devra porter sur l’ordonnance de manière manuscrite et complète, avant la dénomination de la spécialité prescrite.

Lorsque que le médecin laisse au pharmacien le choix de la substitution, il pourra délivrer une spécialité générique à la place d’un princeps. Dès lors que la prescription est réalisée sous forme de DCI (suivie ou nom d’une marque de générique) ou encore si le terme

Gé figure à côté d'un nom de marque de remplacement ; le pharmacien pourra délivrer une spécialité générique du même groupe.

En aucun cas le pharmacien ne peut délivrer une spécialité non inscrite dans le groupe de générique de la spécialité de référence, sauf accord exprès et préalable du prescripteur, en cas d'urgence et dans l'intérêt sanitaire du patient.

A chaque substitution le pharmacien devra :

- informer le patient de la substitution car ce dernier peut la refuser en vertu du respect du droit au consentement du malade et la libre disposition des patients ;
- préciser le nom du générique délivré sur l'ordonnance ;
- s'assurer que le patient a bien compris cet acte pharmaceutique.

D'une façon générale, l'acte de substitution se fera de manière plus aisée pour un patient souffrant d'une pathologie aiguë plutôt que chronique ; et la pratique montre qu'un sujet jeune accepte mieux d'emblée l'acte de substitution plutôt qu'un sujet âgé.

3 –La substitution des antiépileptiques en pratique

a) Différentes situations

Le pharmacien, lorsqu'il est amené à délivrer un médicament antiépileptique prescrit sous sa dénomination princeps pouvant être génériqué (cf tableau), peut être confronté à trois situations.

- Le générique n'a jamais été délivré au patient alors qu'il suit ce traitement depuis des années.

Le pharmacien peut alors s'enquérir s'il s'agit d'un refus de la part du malade (dicté ou non par son médecin) ; dans ce cas, le pharmacien continuera à délivrer le princeps afin d'éviter la survenue de toute anxiété.

Il est possible que le générique n'ait jamais été proposé au patient, le pharmacien pourra alors lui conseiller d'évoquer la substitution avec le prescripteur lors de la prochaine visite. Si le patient n'exprime aucune réserve, le pharmacien pourra alors lui délivrer le médicament générique.

- C'est la première fois que ce traitement est prescrit au patient :

Si le patient n'exprime aucune réserve quant à la substitution par un générique, le pharmacien pourra lui délivrer ce dernier.

Si au contraire le patient semble réticent, le pharmacien délivrera le princeps afin d'éviter la survenue d'une anxiété qui peut s'ajouter au fait qu'un nouveau traitement ait débuté. Il pourra néanmoins lui conseiller d'évoquer la substitution avec son prescripteur lors de sa prochaine consultation.

- Présence de la mention « non substituable » :

Le pharmacien ne propose, ni ne délivre le générique.

Dès lors que le médecin a prescrit la spécialité générique (cf tableau), le pharmacien délivrera cette dernière après s'être assuré que cette substitution a été envisagée de concert avec le médecin et qu'elle est acceptée par le patient.

Dans le cas d'un renouvellement, il est préférable de délivrer toujours la même marque de générique au patient.

Dès lors qu'une substitution est engagée, il est déconseillé de revenir au princeps.

Tableau 4

Récapitulatif des antiépileptiques substituables [53]

Spécialités de référence	Génériques
DEPAKINE ® 200 mg cp gastro-résistants	Valproate de sodium Wintrop ® 200 mg cp
DEPAKINE ® 500 mg cp gastro-résistants	Valproate de sodium Wintrop ® 500 mg cp
DEPAKINE CHRONO ® 500 mg cp	Valproate de sodium Alter ® LP 500 mg Valproate de sodium Arrow ® LP 500 mg Valproate de sodium Biogaran ® LP 500 mg Valproate de sodium EG ® LP 500 mg Valproate de sodium Qualimed ® LP 500 mg Valproate de sodium Merck ® LP 500 mg Valproate de sodium Rathiopharm ® LP 500 mg Valproate de sodium RPG ® LP 500 mg Valproate de sodium Sandoz ® LP 500 mg Valproate de sodium Teva ® LP 500 mg Valproate de sodium Wintrop ® LP 500 mg
DEPAKINE ® 200 mg/ml solute buvable	Valproate de sodium Wintrop ® 20 % solution buvable
LAMICTAL ® 25 mg cp dispersible ou à croquer	Lamotrigine Almus ® 25 mg cp dispersible ou à croquer Lamotrigine Arrow ® 25 mg cp dispersible ou à croquer

	<p>Lamotrigine Biogaran ® 25 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Qualimed ® 25 mg cp dispersible ou à croquer</p> <p>Lamotrigine Merck ® 25 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Sandoz ® 25 mg cp dispersible</p>
LAMICTAL ® 50 mg cp dispersible ou à croquer	<p>Lamotrigine Almus ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Arrow ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Biogaran ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Qualimed ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Merck ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Sandoz ® 50 mg cp dispersible</p>
LAMICTAL ® 100 mg cp dispersible ou à croquer	<p>Lamotrigine Almus ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Arrow ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Biogaran ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine EG ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Qualimed ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Merck ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Sandoz ® 50 mg cp dispersible</p>
LAMICTAL ® 200 mg cp dispersible ou à croquer	<p>Lamotrigine Almus ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Arrow ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Biogaran ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine EG ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Qualimed ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Merck ® 50 mg cp dispersible</p> <p>Lamotrigine Sandoz ® 50 mg cp dispersible</p>
TEGRETOL ® 200 mg cp	Carbamazépine Teva ® 200 mg cp
TEGRETOL ® LP 200 mg cp à libération prolongée	<p>Carbamazépine Merck ® LP 200 mg cp à libération prolongée</p> <p>Carbamazépine Sandoz ® LP 200 mg cp à libération prolongée</p>
TEGRETOL ® LP 400 mg cp à libération prolongée	<p>Carbamazépine Merck ® LP 400 mg cp à libération prolongée</p> <p>Carbamazépine Sandoz ® LP 400 mg cp à libération prolongée</p>
TRILEPTAL ® 150 mg cp	Oxcarbamazépine Merck ® 150 mg cp
TRILEPTAL ® 300 mg cp	Oxcarbamazépine Merck ® 300 mg cp
TRILEPTAL ® 600 mg cp	Oxcarbamazépine Merck ® 600 mg cp

b) Le pharmacien, un interlocuteur de choix

En ce qui concerne la substitution, le pharmacien saura se présenter comme un interlocuteur de choix pour l'épileptique. Il devra être à l'écoute de ses doutes, de ses éventuelles réticences...

Lorsque la substitution est engagée, le pharmacien rassurera le patient et évitera l'instauration de tout climat d'anxiété. Il inscrira le nom du princeps sur la boîte générique pour prévenir toute confusion en plus de l'avoir mentionné sur l'ordonnance. Enfin, le pharmacien pourra inciter le patient à évoquer la substitution avec son prescripteur.

C) Importance du dossier thérapeutique [54]

Le dossier pharmaceutique (DP) d'un patient indique l'ensemble des médicaments, prescrits ou non, qui lui ont été délivrés au cours des quatre derniers mois dans n'importe quelle officine française. Le dossier pharmaceutique permet de repérer deux types de problèmes : les interactions médicamenteuses et les redondances. Il permet également de suspecter une contre-indication liée à l'état physiopathologique du patient.

1 – Interactions médicamenteuses

a) Référentiel utilisé

Le référentiel utilisé pour détecter les interactions est le thésaurus de l'Afssaps. Il est donc demandé aux bases de données d'être en conformité avec ce thésaurus qui est mis à jour deux fois par an. Toutes les molécules gérées par l'Afssaps se trouvent dans le référentiel, avec quatre niveaux d'interactions : « contre-indications », « associations déconseillées », « précaution d'emploi », « à prendre en compte ».

Lorsque les médicaments ne sont pas gérés par l'Afssaps, les bases de données doivent utiliser d'autres sources comme les RCP ; or ces derniers ne sont pas toujours réactualisés.

b) Rôle des logiciels de gestion

Il est à noter que le dossier pharmaceutique ne fait pas d'analyse. Les systèmes ont été paramétrés préalablement par les éditeurs de logiciels et, éventuellement, par les pharmaciens. Certains niveaux d'interactions peuvent avoir été bloqués par le pharmacien pour ne conserver que les plus élevés : le dossier pharmaceutique peut alors ne faire ressortir que les niveaux les plus élevés.

c) Cas pratique

De nombreux antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques, leur association est donc souvent déconseillée avec de nombreux médicaments.

L'intérêt du dossier pharmaceutique est alors de détecter ce type d'interaction même si deux ordonnances non compatibles entre elles sont délivrées dans deux pharmacies différentes dans un laps de temps de quatre mois.

Par exemple si une jeune fille, traitée par un antiépileptique inducteur enzymatique, se présente pour la première fois dans une officine avec une ordonnance provenant d'un gynécologue sur laquelle figure une pilule micro dosée (20 microgrammes d'éthinyl estradiol), grâce au dossier thérapeutique, le pharmacien pourra détecter l'interaction (« association déconseillée »). Il pourra dès lors appeler le gynécologue pour l'informer de la maladie de la jeune fille et de son traitement et éviter ainsi la mise en place d'une contraception qui aurait pu se révéler inefficace.

2 –Redondances

Pour effectuer les contrôles de redondance, le logiciel doit comparer le contenu de la dispensation en cours avec celui des dispensations antérieures provenant de la pharmacie et des autres officines.

Un message d'alerte doit être délivré si le même produit ou si un produit de nom différent, mais contenant le même principe actif, a été délivré récemment. Dans le cas des traitements antiépileptiques, il peut s'agir de la délivrance rapprochée de deux médicaments princeps et du générique, la différence de nom n'interpellant pas le patient.

Actuellement, tous les logiciels ne proposent pas le contrôle des ordonnances. Ceux qui le font, effectuent l'analyse à partir des dénominations communes uniquement. Il revient donc au pharmacien d'effectuer lui-même un contrôle sur les différentes classes d'antiépileptiques et ne pas cumuler à tort, par exemple, la prise de carbamazépine et d'oxcarbamazépine.

3 –Contre-indications physiopathologiques

Le terrain comme l'épilepsie est une donnée qui fait partie du dossier patient local. Il ne figure pas dans le dossier pharmaceutique car ce dernier ne contient pas d'informations personnelles sur les pathologies des patients. Les contre-indications, précautions d'emploi et

mises en garde par rapport au terrain du patient ne font pas partie des contrôles prévus au sein du dossier pharmaceutique.

Néanmoins, grâce à l'historique permettant de visualiser les derniers médicaments délivrés, le pharmacien peut aller au-delà des contrôles prévus dans l'immédiat, et ce dans l'objectif d'améliorer l'efficacité du dossier pharmaceutique

Cette démarche est évidemment importante s'il s'agit d'un patient qui n'est pas client de la pharmacie. Dès lors qu'un patient épileptique se présente pour un conseil concernant un rhume par exemple et qu'il a présenté sa carte vitale, le pharmacien avisé du terrain pourra alors adapter son conseil et éviter ainsi la délivrance de spécialités contenant des huiles essentielles.

4 –Les évolutions à venir

a) La gestion de la posologie

Actuellement, la saisie de la posologie par le pharmacien est facultative et manuelle. Elle ne figure donc que rarement dans les données relatives aux dispensations du patient et ne permet pas de faire de contrôle plus approfondi. A terme, il est envisagé d'inclure dans le dossier pharmaceutique, de façon automatique, la posologie des médicaments prescrits.

Cette évolution permettra d'améliorer la détection d'interactions médicamenteuses et surtout de surdosages.

b) L'inscription des médicaments hospitaliers

Ceux-ci ne peuvent, à ce jour, être inscrits dans le dossier pharmaceutique. Il est envisagé par l'ordre de lancer le développement du dossier pharmaceutique à l'hôpital au cours de l'année 2009, en commençant par les médicaments de la rétrocession. Des informations qui seront utiles autant à l'hôpital qu'à l'officine en améliorant l'efficacité du dossier pharmaceutique.

5 –Face au patient

a) Proposer la création d'un dossier pharmaceutique

Un discours bien argumenté et préparé à l'avance permet de présenter facilement et rapidement le dossier pharmaceutique au patient au comptoir.

Le patient devra comprendre que le dossier pharmaceutique a été conçu pour son propre profit et par les pharmaciens. Cette présentation est l'occasion de mettre en valeur toute la profession et d'associer la démarche à la notion de service qualitatif.

Les phrases clés pouvant être utilisées sont: « Nous vous proposons un nouveau service mis en place par l'ordre des pharmaciens », « Ce nouveau service permet à tous les pharmaciens d'avoir une vision globale de vos traitements et de vous donner des conseils adaptés».

Le but est aussi de faire prendre conscience au patient des interactions possibles : « Si un pharmacien qui ne vous connaît pas a accès à votre historique médicamenteux, vous pouvez lui demander conseil pour un rhume ou une douleur en toute sécurité. »

b) Insister sur la confidentialité

Le patient a besoin d'être rassuré quant à la confidentialité des données. Il faut alors lui préciser que sans sa carte Vitale personne ne peut accéder à son dossier.

Toute personne doit savoir qu'elle peut clôturer le dossier pharmaceutique à n'importe quel moment et qu'elle peut aussi refuser que certains médicaments y soient inscrits. La notion de liberté est importante aux yeux des patients.

IV) Vie quotidienne

A) Sommeil [1] [21]

Un sommeil « suffisant » avec endormissement et réveil à horaires réguliers est un des points les plus essentiels de l'hygiène de vie du sujet épileptique. Il s'agit surtout d'adopter un rythme de sommeil régulier, car les nuits écourtées comme les horaires de coucher et de lever trop variables augmentent les risques de survenue de crises.

En pratique, le respect de cette mesure est souvent relatif, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes. Lorsque l'heure d'endormissement a été tardive et que les contraintes professionnelles le permettent, il faut conseiller au patient de différer son réveil afin de maintenir une durée de sommeil constante.

Certains épileptiques peuvent avoir des crises durant le sommeil, dans certains cas les crises sont essentiellement nocturnes. Ces dernières peuvent passer inaperçues lorsque la personne dort seule dans sa chambre. Les possibles courbatures ressenties au matin, les éventuelles traces d'émission d'urine et de morsure de langue en seront les seuls signes.

B) Régime [21] [55]

1 –Habitudes alimentaires

D'une façon générale, l'alimentation d'un patient doit être régulière et équilibrée, surtout si les médicaments sont absorbés au cours du repas. La nature et le volume des liquides ingérés doivent être raisonnables : l'eau non gazeuse est la boisson recommandée car le lait modifie la résorption de certains médicaments et les boissons gazeuses, les jus de fruits ou encore les boissons acides, accélèrent la vidange gastrique et altèrent certains principes actifs. [19]

Dans le cas particulier de l'épilepsie, aucun régime alimentaire particulier n'est nécessaire ; le café, le thé sont autorisés mais avec modération.

Le tabac, quant à lui, est aussi délétère chez les épileptiques que chez les autres ; il ne favorise pas le déclenchement des crises.

La consommation régulière de boissons alcoolisées doit être formellement proscrite notamment pour ne pas influencer les mécanismes biochimiques du cerveau mais aussi pour éviter les associations déconseillées avec le traitement. En pratique, une abstinence complète ne semble pas absolument nécessaire.

2–Diète cétogène

Il est à noter qu'un régime considéré comme une thérapeutique non médicamenteuse existe : il s'agit de la diète cétogène. Initialement proposée dans les années 1920 chez les patients avec épilepsie réfractaire, cette diète connaît actuellement un regain d'intérêt. Elle consiste en un régime alimentaire strict et contraignant, apportant une grande quantité de matières grasses et une faible quantité d'hydrates de carbone, de protéines et d'eau. Il en résulte une cétose qui exercerait un effet antiépileptique dont les mécanismes précis restent inconnus.

Les enfants présentant une épilepsie généralisée réfractaire constitueraient l'indication de choix de ce traitement non médicamenteux. Le régime peut également être prescrit à certains adultes, mais les nombreuses restrictions qu'il comporte peuvent les empêcher de le suivre. De plus, le métabolisme des gras et la production de cétones sont différents chez les adultes et les enfants. [56]

Somnolence, nausées, vomissements et troubles mineurs du comportement sont fréquents lors de l'initiation de la diète et rapportés à la cétose.

L'intérêt de ce traitement alternatif devrait être clarifié grâce à des études en cours. [4]

C) Télévision, jeux vidéo [21] [22]

1 –Epilepsie photosensible

La télévision, les écrans vidéo des jeux électroniques et des ordinateurs sont parfaitement supportés chez la plupart des épileptiques. Lorsqu'il existe des épilepsies photosensibles, certaines précautions simples permettent de minimiser les risques. [1]

Les jeux vidéo peuvent expliquer la survenue de crises chez certains enfants seulement. Il peut s'agir d'une crise accidentelle et isolée chez un enfant fatigué qui aurait joué trop longtemps. En fait, le plus souvent l'enfant a une épilepsie photosensible et le jeu vidéo a révélé cette particularité qui était en réalité préexistante.

L'épilepsie photosensible est relativement rare. Elle est diagnostiquée par le neurologue grâce à une stimulation lumineuse intermittente (SLI) réalisée durant l'électroencéphalogramme qui fait alors apparaître sur le tracé des anomalies qui n'étaient auparavant pas décelables sur un enregistrement simple. Parfois, ces anomalies deviennent à ce point rapprochées et intenses que, si la stimulation n'est pas arrêtée, une crise d'épilepsie peut survenir, ce qu'il faut absolument prendre soin d'éviter.

Le même phénomène peut se produire lors de l'utilisation d'un écran d'ordinateur ou de télévision, 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 cas de figure est fréquent avec les jeux vidéo et les retransmissions de films à la télévision.

2–Conseils

La connaissance de ce mécanisme permet de donner aux personnes concernées des conseils simples.

Lorsqu'un épileptique jouera à un jeu vidéo, il devra se tenir le plus loin possible de l'écran de télévision en utilisant toute la longueur de cordon des manettes de jeux ; la pièce devra être bien éclairée pour atténuer le contraste entre la luminosité de l'écran et l'environnement. Si le sujet est sensible aux écrans de télévision, il faut utiliser de préférence des écrans plats LCD. De plus, il est nécessaire de faire des pauses toutes les trente minutes et ne pas jouer plus de 2 heures, ou en état de fatigue.

A coté des jeux vidéo, toute fréquence qui pourrait mettre un sujet épileptique mal à l'aise et déclencher une crise doit être évitée. Parmi ces fréquences on retrouve les éclairages psychédéliques dans les boîtes de nuit, les trajets en voiture ou en train dans les forêts à l'heure où le soleil se lève ou se couche (interruption rythmée d'une lumière violente par les troncs d'arbres), les clignotements de certains écrans à l'allumage et à l'extinction, les effets stroboscopiques produits par certains films...

Ces situations sont le plus souvent transitoires et peuvent être évitées en portant des lunettes de soleil, en fermant ou en masquant un œil au moment fatidique.

D) Domicile [21] [22]

En cas d'épilepsie mal contrôlée ou si l'observance du traitement est mauvaise, les risques de perte de connaissance et de traumatisme existent. Il est donc important de prendre quelques précautions au sein du domicile d'un épileptique qui seront liées aux manifestations des crises et à leur fréquence.

Même s'il est irréalisable d'organiser l'habitat uniquement en fonction du risque de crises, quelques conseils peuvent être prodigués :

- Les escaliers ne sont pas sans risque s'il arrive à l'épileptique de chuter lors de crises
- Les lits bas ou les matelas à terre sont à préférer, il faut éviter de dormir avec un oreiller.
- Ne jamais s'enfermer dans une pièce (salle de bain)
- Prendre une douche plutôt qu'un bain, faire installer un thermostat pour éviter que l'eau ne soit bouillante, privilégier une porte qui s'ouvre de l'extérieur ce qui évite à l'épileptique de rester bloqué en cas de chute.
- Ne pas trop encombrer les pièces de meubles et éviter que ces derniers soient à arête coupante.
- Dans la cuisine, les plaques électriques et les fours à micro-ondes sont à privilégier.

Lors d'activités comme le repassage ou la cuisine, le risque de se brûler existe. Il faudrait donc pouvoir éviter ces activités en cas de dettes de sommeil, d'émotion, de stress... Il en va de même pour le jardinage avec l'utilisation de machines comme les tondeuses à gazon ou les outils électriques ou tranchants.

E) Sport

La pratique régulière d'une activité sportive est un facteur important d'intégration sociale. La pratique d'un sport collectif est hautement recommandée. Les risques d'accidents ne diffèrent pas significativement de ceux rencontrés dans la population générale [1]. Le choix du sport doit se faire en fonction des désirs, des capacités physiques et mentales et enfin des risques que l'activité comporte. [21]

Même si le sport ne déclenche pas de crises, certaines activités sportives présentent des risques pour l'épileptique lui-même et les autres, surtout lorsque l'épilepsie est mal contrôlée[22]. Les interdictions sont évidentes et ne doivent porter que sur les activités qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital en cas de crises : plongée sous marine, planche à voile, alpinisme, sports aériens (deltaplane, parachutisme, aviation...), équitation, sports mécaniques (auto, moto...) [1].

La baignade en eau peu profonde peut être autorisée lorsque les crises sont bien maîtrisées à la condition que le sujet soit toujours accompagné : il est impératif qu'un épileptique ne se baigne jamais seul et qu'il prévienne du risque les personnes qui l'accompagnent, aussi bien à la mer qu'à la piscine [22].

La noyade reste la principale cause de décès accidentel des épileptiques, loin devant les accidents de la circulation ou du travail [1].

F) Conduite automobile [1] [21]

La conduite automobile et l'obtention du permis de conduire est un point très délicat. Le médecin est partagé entre deux positions contradictoires : l'obtention de permis de conduire et la possibilité de conduire un véhicule personnel sont des facteurs essentiels d'insertion socioprofessionnelle ; d'un autre point de vue, les épileptiques ont statistiquement un peu plus d'accidents que les conducteurs non épileptiques. Cependant le risque est bien moins important que ce que l'on pourrait supposer si l'on tient compte du nombre élevé d'épileptiques qui conduisent et du nombre potentiel de crises susceptibles de survenir au volant.

La réglementation française sur le permis de conduire pour les personnes épileptiques est en cours de révision en vue d'un allègement. Pour l'instant, c'est toujours celle de 1997 qui prévaut, elle peut être résumée ainsi :

- groupe I (véhicules légers) : l'épilepsie confirmée est une contre-indication formelle à la conduite de tout véhicule. Cependant, une compatibilité temporaire peut être éventuellement reconnue après avis d'un spécialiste qui jugera de la réalité de l'épilepsie, de sa forme clinique, du traitement suivi et des résultats thérapeutiques. L'intéressé fournira si nécessaire les éléments médicaux confirmant qu'il est régulièrement surveillé.
- Groupe II (véhicules lourds) : l'incompatibilité est formelle.

Pour conduire dans la légalité, il faut passer devant la commission primaire d'obtention du permis de conduire, *via* la préfecture, laquelle demandera éventuellement une consultation chez un neurologue agréé. Ce dernier décidera de l'aptitude en fonction de « la réalité de l'épilepsie, de sa forme clinique, du traitement suivi et des résultats thérapeutiques ». Tout sujet présentant une épilepsie non stabilisée, *a fortiori* celles comportant des crises généralisées tonico-cloniques ou des crises partielles complexes devra être très vigoureusement dissuadé.

G) Vie professionnelle [1] [21]

Environ 80 % des épileptiques travaillent en milieu ordinaire. L'insertion sera d'autant plus aisée que l'épilepsie sera peu sévère, que les crises seront rares ou mineures ou encore seulement nocturnes.

1– Facteurs limitant l'insertion professionnelle [21]

De nombreux facteurs peuvent limiter l'insertion professionnelle des épileptiques.

Le facteur majeur est la gravité de l'épilepsie et la fréquence des crises mais aussi les effets secondaires des médicaments.

Certains handicaps associés peuvent constituer un obstacle à la professionnalisation comme les troubles neuro-psychologiques (mémoires, attention, langage, lenteur). Certains facteurs psychologiques peuvent également intervenir comme le manque de confiance en soi, une mauvaise image de soi, un isolement social, des troubles du caractère qui peuvent en découler...

Lorsque l'épilepsie a débuté assez tôt dans l'enfance et que la scolarité a été perturbée, la manque de qualification peut être un autre facteur limitant.

D'autres obstacles à l'insertion sont souvent injustifiés, relevant soit de la stigmatisation ou encore de la méconnaissance de la maladie.

2– Les professions

Tout conseil sur l'orientation professionnelle doit absolument tenir compte du type de crise rencontré, des capacités d'apprentissage, du contrôle des crises par le traitement, de l'éventuelle présence d'un handicap neurologique associé.

Certaines professions sont d'emblées interdites aux épileptiques comme le personnel navigant des compagnies aériennes, les chauffeurs de poids lourds, les conducteurs de transport en commun, les plongeurs professionnels ou encore les maîtres nageurs.

D'autres professions pourront être déconseillées comme celles basées sur la conduite d'un véhicule automobile ou sur le contrôle d'une machine, lorsque le travail en hauteur est fréquent, chirurgien, infirmier, policier, pompier, gardien de nuit, garde du corps...

D'autres métiers peuvent poser problème notamment lorsqu'il est nécessaire de travailler sur ordinateur lorsque l'épilepsie est photosensible ou encore en cas d'horaires décalés.

Les risques professionnels pour un patient épileptique donné et pour un poste de travail donné seront appréciés au cas par cas au moment du choix d'orientation professionnelle et lors de la visite du médecin du travail.

3- Licenciement

L'attitude de l'employeur avec un épileptique jouera un rôle essentiel dans la vie professionnelle de ce dernier.

Les compétences professionnelles, la motivation, l'investissement du sujet dans son travail peuvent à juste titre reléguer l'épilepsie au rang d'handicap mineur d'autant que les épileptiques n'ont pas plus d'accidents du travail que les non épileptiques et que leur absentéisme est inférieur à celui de la population générale.

En théorie, aucune personne ne peut perdre son emploi pour cause de maladie. Néanmoins, dans les faits, un certain nombre de patients sont toujours licenciés pour le seul motif d'une crise isolée survenue sur les lieux du travail, dans ce cas, des motifs autres que la maladie sont invoqués et autoriseront un licenciement ou alors la personne est déclarée inapte au poste qu'elle occupe.

L'obtention d'un nouvel emploi sera alors plus difficile, l'épilepsie étant assimilée à un handicap difficilement surmontable qui pourra être dissimulé lors d'une nouvelle visite d'embauche.

CONCLUSION

A travers ce travail, nous avons pu mettre en évidence le rôle primordial que joue le pharmacien auprès d'un patient épileptique tant au niveau médical en lui prodiguant des conseils liés au traitement mais aussi et surtout au niveau psychique en développant une écoute et une attention toute particulière tout en apportant des conseils adaptés, à l'âge et aux attentes du patient.

Le dossier thérapeutique (DP) renforce ce professionnalisme permettant de relier entre elles toutes les officines françaises pour sécuriser d'autant plus l'acte de délivrance qu'on voudrait trop souvent banaliser.

Cette pathologie précise nous fait donc entrevoir le rôle majeur du docteur en pharmacie qui grâce à ses connaissances, dès lors qu'il effectue une délivrance d'antiépileptique, peut prévenir des différents effets secondaires les plus couramment rencontrés liés au traitement, tout en donnant des conseils associés hygiéno-diététiques ce qui permettra de fidéliser la clientèle tout en instaurant un climat de confiance.

Les recherches concernant l'épilepsie sont nombreuses, de nouveaux traitements apparaissent régulièrement sur le marché qu'ils soient médicamenteux ou chirurgicaux visant à soulager les patients souffrant de cette pathologie. Il est du devoir du pharmacien de se tenir informé et de faire bénéficier ses patients de ses connaissances scientifiques sur le sujet.

Le rôle du pharmacien tend à évoluer, néanmoins, cette affection neurologique est l'exemple même que le pharmacien, alors que la recherche évolue et que les traitements se multiplient, tient une place toute particulière au sein du parcours médical de par ses connaissances et sa disponibilité.

REFERENCES

- [1] THOMAS P, GENTON P. Epilepsies. Paris, Milan, Barcelone : Masson, 1994, 139 p.
- [2] LEVY-CHAVAGNAT D. Traiter les syndromes épileptiques de l'adulte. Actualités pharmaceutiques, juin 2008, Vol 47, N° 475, p. 10-16.
- [3] GELISSE P, CRESPEL A., GENTON P. Epilepsies généralisées. Paris : Elsevier Masson SAS, Neurologie, 17-044-N-10, 2007, 16 p.
- [4] THOMAS P. Traitement médical des épilepsies. Paris : Elsevier SAS, Encyclopédie Médico-chirurgicale, 17-045-A-50, 2004, 16 p.
- [5] DOROSZ P. Dorosz, Guide pratique des médicaments. Edition 2007. Paris : Maloine, 2006, p. 1036-1063.
- [6] ALLAIN P. Zonisamide, Zonegran*, antiépileptique. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/ezine/Zonisamide--Zonegran--antiepileptique.php> (page consultée le 30/07/2008)
- [7] HAUTE AUTORITE DE SANTE. Quelle place pour la prégabaline (Lyrica®) dans les douleurs neuropathiques ? [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591180/quelle-place-pour-la-pregabaline-lyrica (page consultée le 01/08/2008)
- [8] WILLIAM H T, ROGER J P. Epilepsie, 100 principes de base. Paris : Flammarion, 1996, 211 p.
- [9] SEMAH F, ISNARD V, LAMY C. Epilepsie et grossesse, quels risques ? quel traitement ? [en ligne]. Disponible sur : <http://www.neurologies.net/pathologies/contenu/NEURO49clinique.pdf> (page consultée le 07/08/2008)

- [10] CENTRE DE REFERENCE SUR LES AGENTS TERATOGENES. Données générales sur l'épilepsie traitée en cours de grossesse [en ligne]. Disponible sur : http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=631 (page consultée le 09/08/2008)
- [11] EPILEPSIE CANADA. Mesures générales à prendre en cas d'urgence [en ligne]. Disponible sur : <http://www.epilepsy.ca/fran/mainSetFR.html> (page consultée le 09/08/2008)
- [12] BONTEMPS F. Mieux comprendre un traitement : l'épilepsie. Porphyre. 2007, N° 429, p. 20-25.
- [13] SOCIETE FRANÇAISE D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION. Prise en charge de l'état de mal épileptique. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfar.org/sr1fsfar/edmepilcons.html> (page consultée le 11/08/2008)
- [14] DEMARTI C. Chirurgie de crise. Le Généraliste. 2008, N° 2440, p. 10-11.
- [15] AFFSAPS. Substitution des médicaments antiépileptiques. Les matinées avec la presse, 11 mars 2008, 2 p.
- [16] LIGUE FRANÇAISE CONTRE L'EPILEPSIE. Recommandations de la ligue française contre l'épilepsie concernant l'usage des médicaments antiépileptiques génériques chez les patients souffrant d'épilepsie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.lfce-epilepsies.fr/docs/pdf/CommuniqueLFCE> (page consultée le 15/08/2008)
- [17] DULAC O. Epilepsies de l'enfant : les progrès de la prise en charge. A.I.M. 2007, N° 128, p. 28-32.
- [18] GLAXOSMITHKLINE. Dossier santé, L'épilepsie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.gsk.fr/gsk/votresante/epilepsie/definition.html> (page consultée le 5/09/2008)

- [19] BELON J. P. Conseil a l'officine, aide au suivi pharmaceutique. 6^{ème} édition. Paris : Masson, 2006, p. 3-52.
- [20] EPILEPSIE CANADA. Les enfants atteints d'épilepsie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.epilepsy.ca/fran/mainSetFR.html> (page consultée le 09/08/2008)
- [21] AISPACE (Association française pour les épilepsies), ARPEIJE (association pour la recherche, pour l'éducation et pour l'insertion des jeunes epileptiques), BFE (bureau français de l'épilepsie), et al. 1res questions sur les épilepsies. Montreuil : Bash, 2005, 103 p.
- [22] AIIAIRE C, CHEMOUILLI P, MASNOU P, et al. Prévention des risques liés aux crises d'épilepsie. [en ligne]. Disponible sur : http://resmed.univrennes1.fr/neurobretagne/download.php?fic=IMG/pdf/prevention_des_risques_lies_aux_crisis_d_epilepsie.pdf. (page consultée le 09/08/2008)
- [23] EPILEPSIE CANADA. Les femmes atteintes d'épilepsie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.epilepsy.ca/fran/mainSetFR.html> (page consultée le 09/08/2008)
- [24] LABORATOIRES CIBA-GEIGY. Bien vivre son épilepsie : la femme et l'épilepsie. [en ligne] Disponible sur : <http://www.prevention.ch/lafemmeetlepilepsie.htm> (page consultée le 12/09/2008)
- [25] EPILEPSIE CANADA. Les hommes atteints d'épilepsie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.epilepsy.ca/fran/mainSetFR.html> (page consultée le 09/08/2008)

- [26] DROUPY S. Médicaments et sexualité. E. M. C. 2002, N°2, p. 25-28.
- [27] EPILEPSIE CANADA. Les personnes âgées atteintes d'épilepsie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.epilepsy.ca/fran/mainSetFR.html> (page consultée le 09/08/2008)
- [28] GLAXOSMITHKLINE. Lamictal ® et épilepsie du sujet âgé. Paris : McCann santé, 2008, p. 1-4.
- [29] COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE NEUROLOGIE. Epilepsie de l'enfant et de l'adulte. [en ligne]. Disponible sur : [//www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=138&LANGUE=0](http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=138&LANGUE=0) (page consultée le 12/09/2008)
- [30] BCEPILEPSY (British Columbia Epilepsy society) Médicaments antiépileptiques. [en ligne]. Disponible sur : [//www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=138&LANGUE=0](http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=138&LANGUE=0) (page consultée le 12/09/2008)
- [31] LIGUE FRANCOPHONE BELGE CONTRE L'ÉPILEPSIE. Vivre son épilepsie, conseils pour tous. [en ligne] Disponible sur : <http://www.ligueepilepsie.be/spip.php?rubrique4> (page consultée le 12/09/2008)
- [32] ASSURANCE MALADIE. Droit et démarche à l'étranger, vacances. [en ligne] Disponible sur : <http://www.ameli.fr/assures/droits-et-demarches/a-l-etranger/vacances/index.php> (page consultée le 12/09/2008)
- [33] VIDAL, LEXIQUE MEDICAL. Terpènes. [en ligne] Disponible sur : <http://www.automedication.fr/lexique-medical/lexique-601-terpenes.html> (page consultée le 14/09/08)

- [34] GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC, RCP Synthol ® [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?Specid=67679220&typedoc=R&ref=R0121170htm>. (page consultée le 21/09/2008)
- [35] PIERRE FABRE SANTE MEDICAMENT. RCP Cliptol ® [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67342541&typedoc=R&ref=R0113358.htm>. (page consultée le 21/09/2008)
- [36] MERCK MEDICATION FAMILIALE SAS. RCP Euvanol ® spray, solution pour pulvérisation nasale en flacon pressurisé.
- [37] PIERRE FABRE MEDICAMENT. RCP Necyrane ® solution pour pulvérisation nasale.
- [38] SANOFI AVENTIS FRANCE. RCP Basofulmine mentholée 1 % ® [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66515741&typedoc=R&ref=R0127489.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [39] LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER. RCP Perubor ®, comprimé pour inhalation par fumigation.
- [40] PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS France. RCP Vicks Vaporub®, pommade. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64072763&typedoc=R&ref=R0124575.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [41] ZAMBON France. RCP Biocalyptol ®, sirop. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66515741&typedoc=R&ref=R0127489.htm> (page consultée le 21/09/2008)

- [42] SANOFI-AVENTIS France. RCP TROPHIRES. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67291303&typedoc=R&ref=R0126757.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [43] BAILLY CREAT. RCP Pulmodexane ® 300 mg/100 ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66367100&typedoc=R&ref=R0118032.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [44] LABORATOIRES DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE. RCP Tussidane ® 1,5 mg/ml, sirop. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60940109&typedoc=R&ref=R0116023.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [45] MERCK MEDICATION FAMILIALE SAS. RCP Angi spray ® collutoire. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68204917&typedoc=R&ref=R0122502.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [46] RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE. RCP Strepsilspray ® (à la lidocaïne), collutoire. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64653964&typedoc=R&ref=R0122491.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [47] GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC. RCP Pulmoll ®, pastille à sucer.

- [48] GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC. RCP Valda ® irritations de la gorge, pâte à sucer. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67386573&typedoc=R&ref=R0127278.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [49] BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE, RCP Lysopaïne ®, comprimé à sucer.
- [50] RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE, RCP Strepsils ® lidocaïne. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68139273&typedoc=R&ref=R0119323.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [51] MCNEIL SANTE GRAND PUBLIC. RCP Alodont ®, solution pour bain de bouche.
- [52] PIERRE FABRE MEDICAMENT. RCP Eludril ®, solution pour bain de bouche. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66226772&typedoc=R&ref=R0121166.htm> (page consultée le 21/09/2008)
- [53] LABORATOIRES MYLAN. La substitution en pratique. Paris : impact pharmacien, 2008.
- [54] SCHENCKERY J, BONTEMPS F. Cahier de formation continue : l'épilepsie. Le moniteur des pharmaciens et des laboratoires, 2001, N° 2402, 16 p.
- [55] COMITE NATIONAL POUR L'EPILEPSIE, Vie quotidienne. [en ligne]. Disponible sur : http://www.epilepsie-comite.com/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=39 (page consultée le 01/10/2008)

[56] PATEL A. Diète cétoène. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.epilepsy.ca/scans/KetoFr.pdf>. (page consultée le 05/10/2008)

Table des matières

Introduction.....	p. 10
Première partie ; épilepsie : présentation et traitements.....	p. 12
I) La crise épileptique.....	p. 13
A) Définitions et généralités.....	p. 13
B) Classification des crises épileptiques.....	p. 15
1 – Crises généralisées.....	p. 16
2 – Crises partielles.....	p. 19
C) Etiologie des épilepsies.....	p. 22
1 – Facteurs génétiques.....	p. 22
2 – Facteurs acquis.....	p. 22
II) Traitements de l’Epilepsie.....	p. 26
A) Généralités.....	p. 26
B) Classifications des antiépileptiques selon leur mécanisme d’action.....	p. 26
1 – Effet stabilisateur des membranes cellulaires par blocage des canaux sodium voltage-dépendant.....	p. 26
2 – Blocage des canaux calciques voltage-dépendant de type T.....	p. 38
3 – Augmentation de l’action inhibitrice de l’acide gamma aminobutyrique (GABA).....	p. 40
4 – Inhibition de la libération d’acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate.....	p. 47
5 – Blocage du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA).....	p. 48
6 – Blocage des récepteurs au glutamate de type kaïnate / AMPA...p.	50
7 – Mécanismes non connus.....	p. 51
C) Principaux effets indésirables.....	p. 58
1 – Effets secondaires dose-dépendant.....	p. 58
2 - Effets secondaires idiosyncrastiques.....	p. 58
3 – Pharmacorésistance.....	p. 59
4 – Interactions médicamenteuses.....	p. 60
5 – Tératogénicité.....	p. 60
D) Conduite du traitement médical.....	p. 61
1 – Quand débiter le traitement.....	p. 61

2 – Comment débiter le traitement.....	p. 61
3 – Quand diminuer et arrêter le traitement.....	p. 65
E) Situations particulières.....	p. 67
1 – Antiépileptiques et grossesse.....	p. 67
2 – Crises convulsives (mesure d'urgence).....	p. 71
3 – Etat de mal épileptique.....	p. 72
F) Antiépileptiques et génériques.....	p. 74
G) Traitement chirurgical.....	p. 76

Deuxième partie ; épilepsie : rôle du pharmacien.....p. 77

A) L'épilepsie chez l'enfant.....	p. 78
1 – Types d'épilepsie rencontrés.....	p. 78
2– Traiter un enfant.....	p. 79
3– Enfant épileptique et la scolarité.....	p. 80
4– Prise en charge neuro-psychologique : une importance reconnue.....	p. 81
B) L'épilepsie chez l'adolescent.....	p. 82
1– Evolution de l'épilepsie.....	p. 82
2– L'adolescent face aux changements.....	p. 82
3– Conseils à prodiguer.....	p. 83
C) L'épilepsie chez la femme.....	p. 84
1– Contraception.....	p. 84
2– Grossesse.....	p. 85
3– Risques de malformations du fœtu.....	p. 86
4– Allaitement.....	p. 86
5– Menstruations.....	p. 87
6– Ménopause.....	p. 87
D) L'épilepsie chez l'homme.....	p. 89
1– Sexualité.....	p. 89
2– Traitement et libido.....	p. 89
3– Paternité.....	p. 90
E) L'épilepsie chez le sujet âgé.....	p. 91
1– Diagnostic et étiologies.....	p. 91
2– Traitement.....	p. 92

II) l'épilepsie et observance.....	p. 95
A) L'observance.....	p. 95
1- Définition.....	p. 95
2- Manifestations de l'observance.....	p. 95
B) Débuter un traitement antiépileptique et effets secondaires.....	p. 97
C) Conduite du traitement et observance.....	p. 100
1- Régularité des prises.....	p. 100
2- Erreurs de prises.....	p. 100
3- Renouvellement.....	p. 101
4- Voyage.....	p. 101
D) Arrêt du traitement.....	p. 103
1- Désir d'arrêter le traitement.....	p. 103
2- Recommandations en cas d'arrêt.....	p. 103
3- L'électroencéphalogramme.....	p. 103
4- Sevrage.....	p. 104
III) l'épilepsie au comptoir.....	p. 105
A) Automédication.....	p. 105
1 - Risques de l'automédication.....	p. 105
2 - Rôle du pharmacien.....	p. 106
3 - Particularités de l'automédication d'un patient épileptique.....	p. 106
B) Génériques.....	p. 110
1 - Cas particulier des antiépileptiques.....	p. 110
2 - Substitution et devoirs du pharmacien.....	p. 110
3 -La substitution des antiépileptiques en pratique.....	p. 111
C) Importance du dossier thérapeutique.....	p. 115
1 -Interactions médicamenteuses.....	p. 115
2 -Redondances.....	p. 116
3 -Contre-indications physiopathologiques.....	p. 116
4 -Les évolutions à venir.....	p. 117
5 -Face au patient.....	p. 118
IV) Vie quotidienne.....	p. 119
A) Sommeil.....	p. 119
B) Régime.....	p. 120
1 -Habitudes alimentaires.....	p. 120

2–Diète cétoène.....	p. 120
C) Télévision, jeux vidéo.....	p. 122
1 –Epilepsie photosensible.....	p. 122
2–Conseils.....	p. 122
D) Domicile.....	p. 124
E) Sport.....	p. 125
F) Conduite automobile.....	p. 126
G) Vie professionnelle.....	p. 127
1– Facteurs limitant l’insertion professionnelle.....	p. 127
2– Les professions.....	p. 127
3– Licenciement.....	p. 128
Conclusion.....	p. 129

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3314

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

L'épilepsie est la plus répandue des pathologies chroniques du système nerveux central. Lorsqu'elle est non contrôlée, elle augmente d'un facteur 2 à 3 le risque de mortalité et elle constitue la première des causes non traumatiques de handicap sévère acquis chez les sujets jeunes. Une classification des crises est donc nécessaire pour aborder le traitement antiépileptique qui est le plus souvent médicamenteux mais peut être chirurgical. La conduite du traitement, le cas particulier d'une grossesse ainsi que la substitution sont aussi abordés.

Puis le conseil à l'officine est traité à travers les conseils à prodiguer selon l'âge du patient épileptique. L'importance du pharmacien dans l'observance du traitement par le patient épileptique est envisagée notamment grâce à des tableaux récapitulatifs. La vie quotidienne et ses mesures hygiéno-diététiques ; le conseil au comptoir et l'automédication ; l'intérêt du dossier pharmaceutique ainsi que la substitution sont également traités.

EPILEPSY AND ITS TREATMENT : MEDICAL ADVICE AT THE CHEMIST'S

Epilepsy is the most widespread chronic pathology of the central nervous system. When not controlled, it increases by a factor of 2 to 3 the risk of mortality and it is the first non-traumatic cause of severe disability among young patients. A classification of crises is therefore necessary to administer the antiepileptic treatment which is usually a drug treatment but it can also be a surgical one. The conduct of the treatment, the specific case of pregnancy and the substitutions are also tackled.

Then medical advice at the chemist's are treated through the advice given according to the age of the epileptic patient. The role of the chemist is important in the follow-up care for the treatment of the epileptic patient. This follow-up care is taken into account especially through summary tables. The chemist also deals with the patient's daily life and its dietary guidelines, as well as advice at the counter, self-medication, substitution and the importance of pharmaceutical records.

PHARMACIE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

Classification des crises, traitements, mécanisme d'action, effets indésirables, rôle du pharmacien, observance, génériques, dossier thérapeutique.

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie
2 rue du Dr Marcland
87 025 LIMOGES Cedex