

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Les traitements de l'épilepsie : approche des « anciens » et « nouveaux »
médicaments et conseils à l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 21 Mars 2016

par

Delphine MORA

née le 4 Août 1990, à Brive la Gaillarde

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Nicolas PICARD Président
Mme Catherine FAGNERE..... Juge
M. Bertrand GODET Juge
Mme Caroline MAZET Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Les traitements de l'épilepsie : approche des « anciens » et des « nouveaux »
médicaments et conseils à l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 21 Mars 2016

par

Delphine MORA

née le 4 Août 1990, à Brive la Gaillarde

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Nicolas PICARDPrésident

Mme Catherine FAGNEREJuge

M. Bertrand GODETJuge

Mme Caroline MAZETJuge





DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE	
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIostatistique
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE	
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie
IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise
FAGNERE Catherine
FROISSARD Didier
GRIMAUD Gaëlle
MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine
LABROUSSE Pascal
LEGER David
MARION-THORE Sandrine
MARRE-FOURNIER Françoise
MERCIER Aurélien
MILLOT Marion
MOREAU Jeanne
IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia
CERAMIQUES
POUGET Christelle
TROUILLAS Patrick
INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe
INFORMATIQUE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
PARASITOLOGIE
PHARMACOGNOSIE
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE,
CANCEROLOGIE
FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques
DREYFUSS Gilles
LOUDART Nicole

Remerciements

A Monsieur Nicolas PICARD, d'avoir accepté de diriger et présider cette thèse. Vous avez su me conseiller, vous montrer disponible et attentif pour répondre à mes nombreuses questions tout au long de cette thèse. Pour tout cela, recevez ma profonde considération.

A Madame Catherine FAGNERE, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je garderai le souvenir d'un professeur d'université disponible pour ses étudiants, gentille et toujours à l'écoute.

A Monsieur Bertrand GODET, pour avoir accepté de juger mon travail.
Je vous en remercie.

A Madame Caroline MAZET, qui m'a accueillie dans son officine durant les six mois de stage de sixième année. Merci d'avoir accepté et pris le temps de faire partie de ce jury. Comme vous le savez, j'ai eu plaisir à apprendre à vos côtés.

A mes parents, pour m'avoir permis de faire les études que je souhaitais, pour m'avoir soutenue durant toutes ces années. Merci pour m'avoir encouragée et réconfortée pendant les périodes de doutes et d'examens... Merci pour tout.

A ma sœur, pour son soutien, pour les bons moments passés ensemble, pour toutes les discussions et soirées danse que nous avons eu et que nous aurons encore longtemps j'espère.

A mes amis, qui ont su être présents tout au long de mes études. A Sophie et Elodie, que je connais depuis de nombreuses années maintenant, merci pour vos conseils.

A Jérôme, merci d'avoir été à mes côtés durant ces années et d'avoir réussi à me supporter !

Enfin, merci à Cynthia, mon amie d'enfance. Merci d'avoir toujours été présente pour moi malgré la distance. Merci pour tous ces beaux souvenirs que je vais garder précieusement.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Introduction.....	14
1. Présentation de l'épilepsie.....	15
1.1. Définitions	15
1.2. Epidémiologie.....	15
1.3. Mécanisme des crises.....	17
1.4. Classification et manifestations cliniques	18
1.4.1. Classification des crises d'épilepsie.....	18
1.4.1.1. Les crises partielles ou focales	19
1.4.1.2. Les crises généralisées	22
1.4.1.3. Les crises non classées	24
1.4.1.4. L'état de mal épileptique	25
1.4.2. Classification des épilepsies	25
1.5. Etiologies	29
1.5.1. Facteurs génétiques	29
1.5.2. Facteurs acquis.....	31
1.6. Circonstances et contextes des crises.....	33
1.7. Evolution et complications des crises épileptiques	35
1.8. Diagnostic.....	36
1.8.1. L'interrogatoire	36
1.8.2. Examen clinique	37
1.8.3. L'EEG.....	38
1.8.4. Examens complémentaires	40
1.8.4.1. L'IRM.....	40
1.8.4.2. La TDM.....	40
1.8.4.3. L'imagerie fonctionnelle.....	41
2. Les traitements.....	42
2.1. Historique des antiépileptiques	42
2.2. But des traitements.....	43
2.3. Mécanismes d'action.....	44
2.3.1. Inhibition des canaux sodiques	44
2.3.2. Inhibition des canaux calciques.....	45
2.3.3. Inhibition des récepteurs au glutamate	46
2.3.4. Inhibition neuronale via l'acide gamma-aminobutyrique	48
2.4. Les différentes molécules.....	51
2.4.1. Les médicaments de première génération	51
2.4.2. Les médicaments de deuxième génération	53
2.4.3. Les médicaments de troisième génération	55
2.5. Propriétés pharmacologiques	56
2.5.1. Les antiépileptiques de première génération	56
2.5.2. Les antiépileptiques de deuxième génération	59
2.5.3. Les antiépileptiques de troisième génération	61
2.6. Indications	63
2.6.1. En fonction du type de crise.....	63
2.6.2. Approche syndromique.....	66

2.7. Effets indésirables	68
2.8. Interactions médicamenteuses	71
2.9. Les nouvelles molécules en cours de développement.....	78
2.9.1. Le ganaxolone.....	78
2.9.2. Le brivaracétam.....	79
2.9.3. Le sélétracétam	79
2.9.4. Le carisbamate	80
2.9.5. Le fluorofelbamate	80
2.9.6. La losigamone.....	80
2.9.7. Le midazolam intranasal.....	81
2.9.8. Le diazépam en auto injection	81
2.10. Conduite du traitement.....	82
2.10.1. Quand débiter le traitement ?	82
2.10.2. Comment débiter le traitement ?	83
2.11. Suivi thérapeutique pharmacologique.....	84
2.12. Autres modalités de suivi	85
2.13. Evolution de l'épilepsie sous traitement.....	87
2.14. La substitution par les génériques	88
2.15. Le traitement chirurgical	89
2.15.1. Bilan préchirurgical.....	90
2.15.2. La chirurgie palliative	92
2.15.3. La chirurgie curative	93
3. Vivre avec l'épilepsie et conseils pratiques.....	94
3.1. Que faire face à une crise d'épilepsie ?	94
3.2. Vie quotidienne	96
3.2.1. L'hygiène de vie.....	96
3.2.2. Le sport.....	98
3.2.3. Les voyages.....	101
3.2.4. Les vaccinations et l'anesthésie	102
3.2.4.1. La vaccination	102
3.2.4.2. L'anesthésie.....	102
3.3. Contraception et grossesse	104
3.3.1. La contraception.....	104
3.3.2. La grossesse	106
3.3.2.1. Influence de la grossesse sur l'épilepsie	106
3.3.2.2. Conséquences de l'utilisation d'antiépileptique pendant la grossesse	107
3.3.2.3. Surveillance durant la grossesse	111
3.3.2.4. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes pour le VPA.....	113
3.3.2.5. L'allaitement.....	114
3.4. L'école.....	117
3.4.1. Les difficultés rencontrées par l'enfant	117
3.4.2. Les aides proposées	117
3.5. Le permis de conduire	119
3.6. L'épilepsie au travail.....	121
3.6.1. Quelles sont les professions interdites et règlementées ?	121
3.6.2. L'employeur, le médecin du travail et les collègues	122

3.7. Les troubles psychiatriques	123
3.7.1. Les psychoses	123
3.7.1.1. Les psychoses reliées chronologiquement aux crises	124
3.7.1.2. Les psychoses non reliées chronologiquement aux crises	126
3.7.1.3. Les psychoses post-opératoires	128
3.7.2. La dépression	128
3.7.3. Les troubles névrotiques	131
3.8. Les mesures sociales	132
3.8.1. L'exonération du ticket modérateur	132
3.8.2. Les aides sociales	133
3.8.2.1. La CDAPH	133
3.8.2.2. La CDES	134
3.8.2.3. L'AAH	134
3.8.3. Les associations	135
Conclusion	137
Références bibliographiques	138

Liste des abréviations

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
ASMR : amélioration du service médical rendu
AVC : accident vasculaire cérébral
BSA : canaux à bas seuil d'activation
BZD : benzodiazépine
CBZ : carbamazépine
CLB : clobazam
CLZ : chlorazébate dipotassique
CNZ : clonazépan
CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes
DRESS syndrome : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse
DZP : diazépan
EEG : électro-encéphalogramme
ESM : éthosuximide
FBM : felbamate
FOS : fosphénytoïne
GABA : acide gamma-aminobutyrique
GAD : glutamate décarboxylase
GBP : gabapentine
HPN : épreuve d'hyperpnée
HSA : canaux à haut seuil d'activation
IDD : interictal dysphoric disorder
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IRM : imagerie par résonance magnétique
LCM : lacosamide
LEV : lévétiracétam
LTG : lamotrigine
LZP : lorazépan

MDZ : midazolam
MHD : mono-hydroxy-dérivée
MSIE : mort subite inattendue et inexplicée de l'épilepsie
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
NTZ : nitrazépam
OXC : oxcarbazépine
PAI : projet d'accueil individualisé
PB : phénobarbital
PET = TEP : tomographie par émission de positrons
PGN : prégabaline
PHT : phénytoïne
PRM : primidone
RFN : rufinamide
RTG : rétigabine
SLI : épreuve de stimulation lumineuse intermittente
SMR : service médical rendu
SNC : système nerveux central
SPECT : tomographie d'émission monophotonique
STP : stiripentol
TDM : tomodensitométrie
TGB : tiagabine
VGB : vigabatrine
VPA : valproate de sodium
ZNS : zonisamide

Introduction

L'épilepsie est une maladie neurologique connue et étudiée depuis de très nombreuses années. Cependant, pour la population générale, elle reste encore très largement méconnue et incomprise.

Le pharmacien d'officine a un rôle de proximité au sein de la population. En effet, il est souvent un des premiers professionnels de santé à être interrogé sur diverses situations. Il peut alors être amené à favoriser la compréhension de la maladie et les traitements de l'épilepsie, promouvoir le bon usage des médicaments, aider le patient à la reconnaissance des signes favorisant les crises, informer sur le déroulement des examens de suivi et des examens complémentaires ainsi que sur les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne.

Pour cela, nous allons tout d'abord définir l'épilepsie en abordant le mécanisme des crises, les différentes étiologies, les circonstances de survenue des crises... Il est nécessaire pour le pharmacien de bien comprendre tous ces aspects afin de pouvoir conseiller au mieux et répondre aux attentes des patients et de leur entourage.

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux traitements proprement dits afin de mieux comprendre les mécanismes d'action des molécules, leurs effets indésirables, leurs interactions... Ce chapitre permettra ainsi de comprendre la stratégie thérapeutique établie par le médecin ainsi que les différentes alternatives thérapeutiques pouvant être proposées aux patients.

Enfin, nous essaierons de répondre aux questions que les patients et leur entourage sont amenés à se poser concernant la vie quotidienne avec la maladie : les adaptations à effectuer, le travail, le permis de conduire...

Le pharmacien est susceptible d'être confronté à toutes ces questions et doit donc pouvoir y répondre au mieux afin de rassurer les patients.

1. Présentation de l'épilepsie

1.1. Définitions

L'épilepsie est une affection neurologique chronique, provoquée par des anomalies du fonctionnement cérébral. Elle se manifeste par des épisodes paroxystiques inopinés appelés crises d'épilepsie, et est caractérisée par des décharges d'influx nerveux anormaux et excessifs dans le cerveau pouvant concerner une zone particulière plus ou moins large ou pouvant migrer dans celui-ci.

On parle d'épilepsie seulement lorsque la personne subit au moins deux crises.

Il existe une grande variabilité dans les formes d'épilepsies, certaines étant bénignes et ne nécessitant pas de traitement, d'autres étant plus ou moins sévères. Certaines durent toute la vie tandis que d'autres sont limitées sur une courte période [1].

1.2. Epidémiologie

L'épilepsie est une maladie neurologique très fréquente. Elle se classe en deuxième position après la migraine, pour la consultation d'un neurologue. Cette maladie est présente dans le monde entier et dans toutes les populations quel que soit leur âge, leur sexe, leur classe sociale ou encore leur patrimoine génétique.

Plusieurs indicateurs permettent d'étudier l'épidémiologie de l'épilepsie :

- L'incidence correspond au nombre de nouveaux cas apparaissant dans une population donnée, au cours d'une période donnée. Elle s'exprime en personnes/an rapportées à un effectif de population donné. Elle mesure donc la fréquence d'apparition d'une maladie.
- La prévalence correspond au nombre de sujets atteints dans une population à un moment donné.
- La mortalité correspond au rapport entre le nombre d'épileptiques décédés et le nombre total d'épileptiques. Elle s'exprime, de même que l'incidence, en personnes/an pour une population de taille donnée.

Ainsi, dans le monde, on compte environ 50 millions d'épileptiques.

Il a été montré que la fréquence d'apparition de l'épilepsie est fonction de l'âge et qu'elle est plus élevée pour les âges extrêmes (moins de 2 ans et plus de 60-65 ans), ceci étant dû aux étiologies de l'épilepsie présentes de façon plus importante à ces âges [2].

De même, son incidence pourrait être légèrement différente en fonction du sexe. Certaines études montrent ainsi une légère prédominance masculine [3] pouvant résulter de l'action des hormones sexuelles féminines, du métabolisme calcique ou encore et plus vraisemblablement d'un plus grand risque d'exposition à certains facteurs étiologiques chez l'homme (tel que des traumatismes crâniens, l'éthylisme), alors que d'autres ne montrent pas de différence significative d'incidence entre les hommes et les femmes [4].

L'épilepsie est plus fréquente dans les pays en développement du fait du risque plus élevé d'infections cérébrales (méningites, paludisme...). Ainsi, l'incidence est de 50 pour 100-000 habitants/an dans les pays développés contre 100 pour 100-000 habitants/an dans les pays en voie de développement, soit le double [5].

La prévalence, quant à elle, de même que l'incidence, est plus élevée dans les pays en voie de développement. Elle est de 8,2 pour 1000 dans l'ensemble de la population dans les pays développés contre 10 pour 1000 habitants dans les pays en voie de développement [5].

L'épilepsie est une pathologie au long cours dont le taux de mortalité est peu élevé.

Le risque de décès chez les jeunes épileptiques est environ trois fois plus important que chez les personnes non épileptiques.

Cependant les risques de décès augmentent avec la fréquence des crises et sont surtout liés à l'apparition d'un état de mal épileptique, d'une mort soudaine inattendue lors de la crise (le patient meurt soudainement dans son sommeil alors qu'il est sans surveillance), de crises apparaissant dans des situations dangereuses telles que des baignades ou la conduite automobile, voire de suicide (l'épilepsie en elle-même augmenterait le risque de comportement suicidaire) [5].

1.3. Mécanisme des crises

Le cerveau fonctionne à l'aide de communications qu'il établit entre des réseaux de neurones grâce à des impulsions électriques. Ces impulsions sont transmises par des neurotransmetteurs libérés par des neurones pré-synaptiques et agissent sur des récepteurs neuronaux post-synaptiques.

La membrane cellulaire des neurones est perméable et contient des ions. Il existe un équilibre entre les entrées et les sorties d'ions permettant d'éviter les décharges électriques. Les impulsions électriques surviennent lorsque la membrane se modifie par l'intermédiaire de neurotransmetteurs se fixant sur leur récepteur post-synaptique et permettant l'ouverture ou la fermeture des canaux ioniques afin de laisser passer ou de bloquer un flux d'ions modifiant ainsi les charges.

Une crise d'épilepsie résulte d'une décharge électrique auto entretenue (qui se répète spontanément) concernant plusieurs neurones responsables de la conduction de l'influx nerveux. On parle d'hyperexcitabilité du cortex cérébral.

Dans l'épilepsie, ces phénomènes électriques peuvent rester très localisés, concerner seulement quelques cellules nerveuses et ne pas entraîner de crises. On définit une crise partielle (ou focale), si la décharge reste limitée à une partie des cellules nerveuses du cerveau (même si elle peut migrer et se propager à une région cérébrale plus grande). Une crise généralisée peut, elle, survenir lorsqu'une grande région est touchée d'emblée par ces décharges.

Cette hyperexcitabilité est due à une perte d'équilibre entre :

- Les systèmes de régulation neuronale excitateurs qui vont avoir une activité exagérée
- Les systèmes de régulation neuronale inhibiteurs qui vont avoir une activité freinée.

Les mécanismes excitateurs permettant les mouvements d'ions sont :

- Le récepteur « NMDA » (acide N-méthyl-D-aspartique) stimulé par le glutamate ou l'aspartate

- Le récepteur AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate)
- Le récepteur kaïnate.

Les mécanismes inhibiteurs sont :

- Le système GABAergique. Le neurotransmetteur GABA (acide γ -aminobutyrique) agit sur un récepteur GABAergique dont la stimulation permet l'entrée d'ions chlorure dans la cellule. La cellule est ainsi moins excitable.
- Les canaux ioniques voltages dépendants tels que les canaux sodiques, potassiques et calciques.

1.4. Classification et manifestations cliniques

1.4.1. Classification des crises d'épilepsie

Il ne faut pas confondre épilepsie maladie et crise d'épilepsie.

Les crises d'épilepsie sont définies comme des décharges excessives d'un groupe de cellules nerveuses cérébrales. Les symptômes et la gravité qui en résultent sont fonction :

- De la localisation
- De la propagation
- De la durée de la décharge

La commission sur la classification et la terminologie de la Ligue Internationale contre l'épilepsie a créé une classification des crises épileptiques basée sur la sémiologie et les caractéristiques électro-encéphalographiques des crises (ILAE 1981). Cette classification permet de différencier les crises généralisées, les crises partielles et les crises que l'on ne peut classer dans aucune autre de ces catégories.

Tableau 1 : Classification des différentes crises d'épilepsie

(d'après « Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures ») [6]

Crises partielles (ou 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 automatisme
• Avec trouble de la conscience dès le début de la crise +/- automatismes
C/ Crises partielles secondairement généralisées
• Crises partielles simples secondairement généralisées
• Crises partielles complexes secondairement généralisées
• Crises partielles simples devenant complexes puis généralisées
Crises généralisées
A/ Absences
• Absences typiques
• Absences atypiques
B/ Crises myocloniques
C/ Crises cloniques
D/ Crises toniques
E/ Crises tonico cloniques
F/ Crises atoniques (astatiques)
Crises non classées

1.4.1.1. Les crises partielles ou focales

Les crises partielles sont localisées à une région du cerveau. En fonction de la région touchée, les symptômes diffèrent et peuvent être ou non associés à des altérations de la conscience. Cette dernière étant définie comme le degré de réactivité d'un patient à un stimulus extérieur.

- Si la région occipitale est touchée (siège de la vision), il est possible que le patient perçoive un scintillement ou une impression de trou noir
- Si la région rolandique est touchée (région motrice), il est possible que le patient perçoive une contraction ou une secousse des membres controlatéraux (l'effet se manifeste du côté opposé au côté atteint) [1]

Ces crises se différencient par leur caractère paroxystique, leur brièveté, et la stéréotypie des manifestations d'une crise à l'autre.

- **Les crises partielles simples**

Les crises partielles simples n'entraînent aucun trouble de la conscience car elles ne concernent qu'une petite région du cerveau. Ces crises peuvent aussi être appelées « aura » et peuvent être annonciatrices de crises plus importantes.

La région touchée peut être variable et peut entraîner, en fonction de la localisation, des signes moteurs (convulsions focales concernant la main, et la face du côté opposé à la décharge), sensitifs (picotements au niveau de la main et de la face le plus souvent, hallucinations visuelles ou auditives simples, troubles de la perception du goût), végétatifs ou encore psychiques (troubles du langage, sensation de déjà-vu, angoisse, peur...) [7] [8].

- **Les crises partielles complexes**

Les crises partielles complexes s'accompagnent de troubles de la conscience et concernent une région plus grande du cerveau en touchant des structures profondes (face interne du lobe temporal par exemple). Elles surviennent soit dès le début, soit à la suite d'une crise partielle simple.

En plus de ces troubles de conscience, il est possible d'observer des automatismes chez le patient, correspondant à des gestes involontaires plus ou moins élaborés (du mâchonnement à des automatismes de déambulation).

Il est parfois difficile de différencier ces deux types de crises en raison de la difficulté à évaluer le degré de la perte de conscience du patient.

- **Les crises partielles secondairement généralisées**

Les crises partielles secondairement généralisées présentent généralement une intensité plus forte que les précédentes. Elles surviennent à la suite d'une crise partielle simple ou complexe. Cependant, la première phase peut ne pas être ressentie par le patient et donc passer inaperçue.

Dans cette partie, nous avons donc pu voir que les symptômes dépendent de la zone du cerveau touchée par les décharges anormales.

Le tableau suivant permet donc de résumer les différents symptômes qu'il est possible de trouver chez un patient en fonction de la localisation de la décharge.

Tableau 2 : Symptômes cliniques présents en fonction de la zone touchée
(d'après « L'épilepsie de Genton P, Rémy C ») [1]

Zone touchée	Symptômes cliniques
Cortex moteur controlatéral	Crises motrices
Cortex frontal ou occipital controlatéral	Crises versives
Frontale, aire motrice supplémentaire	Arrêt du langage
Frontale ou temporale	Emission de langage
Pariétale	Crises sensitives
Occipitale ou jonction pariéto temporo occipitale	Crises visuelles
Temporale	Crises auditives
Temporale ou frontale	Crises olfactives
Pariétale	Crises gustatives
Pariétale	Sensations vertigineuses
Temporale, frontale ou insulaire	Symptômes végétatifs
Temporale	Etat de rêve déjà vu, déjà vu
Temporale ou préfrontale	Pensée forte
Temporale ou cingulaire	Anxiété, peur
Hamartome hypothalamique	Rires, pleurs
Temporale ou frontale	Automatismes
Temporale interne	Mâchonnement

1.4.1.2. Les crises généralisées

Lors de crises généralisées, la décharge électrique intéresse l'ensemble du cortex cérébral et se propage donc aux deux hémisphères. Ces crises peuvent être d'emblée généralisées (la décharge concerne les deux hémisphères et se propage à tout le cortex cérébral) ou secondairement généralisées (la décharge est tout d'abord locale puis se propage à l'ensemble du cortex). Elles se manifestent, en général, par des pertes de conscience.

On distingue plusieurs types de crises généralisées.

- **Les absences**

Les absences aussi appelées « Petit Mal » sont la conséquence d'un phénomène inhibiteur. On observe une altération de la conscience et un arrêt de l'activité associée parfois à une rapide rotation des yeux. La personne ne réagit donc pas à l'environnement qui l'entoure et n'en a aucun souvenir. Il est possible de distinguer deux types d'absences : les absences typiques sont brèves et ne durent que de quelques secondes à une minute, et les absences atypiques qui sont plus longues et ont un début et une fin plus progressive [1].

Les absences typiques sont, à leur tour, divisées en cinq catégories :

- Absence avec troubles de la conscience
- Absence avec une légère composante clonique c'est-à-dire avec des mouvements des paupières, du coin de la bouche et parfois des membres supérieurs
- Absence avec une composante atonique c'est-à-dire avec une perte du tonus de la posture. La tête tombe en avant et le tronc s'effondre. Cependant dans ce cas, les chutes sont rares
- Absence avec une composante tonique c'est-à-dire une contraction musculaire du tronc et du cou entraînant une rétropulsion
- Absence avec des automatismes [8]

- **Les crises myocloniques**

Celles-ci entraînent des secousses musculaires très brèves, violentes, bilatérales et symétriques, entraînant des chutes, sans perte de connaissance. Elles ont pour caractéristiques d'être brèves, irrégulières, et semblables à des chocs au niveau de la tête, du tronc et des membres.

- **Les crises cloniques**

Elles se manifestent par des secousses rythmiques musculaires répétées (de 2 à 4 par seconde), bilatérales, progressivement ralenties, associées à des troubles de la conscience et parfois une période de sommeil ou de malaises transitoires. [1] [8]

- **Les crises toniques**

Ces crises se caractérisent par des raidissements généralisés de quelques secondes à une minute, accompagnés d'une perte de connaissance et d'une chute [1].

- **Les crises tonico-cloniques**

Les crises tonico-cloniques aussi appelées « Grand Mal », se divisent en plusieurs phases.

Tout d'abord, la phase tonique (durant 10 à 20 secondes) se caractérise par un état de conscience abolie, par une contraction du corps, une chute associée parfois à des morsures de la langue. Des troubles végétatifs peuvent survenir tels qu'une tachycardie, une augmentation de la tension artérielle, une mydriase, une hypersécrétion bronchique et salivaire. Ensuite survient la phase clonique (durant 30 secondes) qui se caractérise par des secousses brutales bilatérales et diminuant progressivement. On observe durant cette phase, une cyanose du visage. Enfin, survient la phase résolutive, pendant laquelle le patient a une perte de connaissance hypotonique de quelques minutes à quelques dizaines de minutes. En fin de crise, il est aussi possible d'observer un relâchement des sphincters entraînant une perte d'urines voire de selles ainsi qu'une respiration bruyante.

La reprise de la conscience est progressive et peut être associée à une confusion passagère, de la fatigue, des céphalées et des courbatures.

- **Les crises atoniques**

Celles-ci se manifestent par une perte subite du tonus musculaire pouvant entraîner une chute plus ou moins brutale en fonction de la brièveté de la crise. Cette chute peut aller de la simple chute de la tête en avant à une perte de connaissance au sol.

1.4.1.3. Les crises non classées

Cette catégorie concerne toutes les crises dont les données sont insuffisantes pour les classer.

1.4.1.4. L'état de mal épileptique

L'état de mal épileptique correspond à une situation épileptique convulsive ou non. Il est défini comme tout type de crise de durée prolongée, d'au moins 30 minutes ou comme une succession de crises sans un retour à une conscience normale entre chaque crise.

Cet état a pour conséquence d'entraîner des dommages importants dans le cerveau voire la mort si la personne n'est pas traitée rapidement [5]. Il peut de même, être accompagné de troubles neuro-végétatifs (tachycardie extrême, troubles vasomoteurs, troubles thermiques) ou d'encombrement broncho-pulmonaire (hypoxie, hypercapnie).

1.4.2. Classification des épilepsies

La classification des épilepsies, c'est-à-dire de crises répétées, est quant à elle, basée sur les données cliniques et encéphalographiques (EEG). On obtient ainsi différentes catégories d'épilepsie dans lesquelles sont divisés différents syndromes épileptiques. Ces syndromes épileptiques sont classés selon qu'ils sont idiopathiques (aucune cause sauf une prédisposition héréditaire), symptomatiques (conséquence d'une maladie connue ou suspectée) ou cryptogéniques (syndromes épileptiques présumés symptomatiques mais dont la cause demeure cachée ou occulte).

La classification de 1989 est divisée en quatre catégories : les épilepsies et syndromes épileptiques partiels ou focaux, généralisés, dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé et enfin les syndromes spéciaux.

Tableau 3 : Classification des épilepsies (d'après : ILAE's 1989 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes, from 1989)

Epilepsies et syndromes épileptiques partiels ou focaux	
• Idiopathiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques ○ épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux ○ épilepsie primaire de la lecture
• Symptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ syndrome de Kojewnikov ou épilepsie partielle continue ○ épilepsie du lobe temporal ○ épilepsie du lobe frontal ○ épilepsie du lobe pariétal ○ épilepsie du lobe occipital
• Cryptogéniques : quand l'étiologie est inconnue	
Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés	
• Idiopathiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ convulsions néonatales bénignes familiales ○ convulsions néonatales bénignes ○ épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance ○ épilepsie-absence de l'enfance ○ épilepsie-absence de l'adolescence ○ épilepsie myoclonique juvénile ○ épilepsie avec crise Grand Mal au réveil
• Cryptogéniques et/ou symptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ syndrome de West ○ syndrome de Lennox-Gastaut ○ épilepsie avec crises myoclonico-astatiques ○ épilepsie avec absences myocloniques ○ épilepsie myoclonique progressive (EMP)
Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé	
• Avec association de crises généralisées et partielles	<ul style="list-style-type: none"> ○ crises néonatales ○ épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet) ○ épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent (POCS) ○ syndrome de Landau-Kleffner
• Sans caractères généralisés ou focaux certains	<ul style="list-style-type: none"> ○ épilepsie avec crises Grand Mal du sommeil et EEG normal
Syndromes spéciaux	
• Crises occasionnelles, accidentelles ou provoquées	<ul style="list-style-type: none"> ○ convulsions fébriles du jeune enfant ○ crise liée à une intoxication aiguë
• Crise isolée, état de mal épileptique isolé	

Il existe donc une grande quantité de syndromes. Les plus courants touchant les enfants et les adolescents vont être à présent décrits.

- **Epilepsie du lobe temporal**

Il s'agit de la plus fréquente des épilepsies partielles. Elle trouve son origine, comme son nom l'indique, dans le lobe temporal, et plus précisément au niveau de l'hippocampe, l'amygdale ou le gyrus parahippocampal. Elle débute souvent pendant l'enfance voire au début de l'âge adulte et souvent avec une « aura » pouvant être associée à des troubles épigastriques.

Elle se caractérise par :

- Une perte de contact avec l'environnement et la réalité
- Une perturbation de la mémoire
- Des automatismes au niveau des mains, de la bouche, de la langue ou des lèvres
- Une tonicité accrue des membres supérieurs
- Une déviation des yeux ou de la tête [8] [9]

- **Epilepsie du lobe frontal**

L'épilepsie du lobe frontal est l'une des plus fréquentes épilepsies focales. Elle est généralement brève (environ 30 secondes), souvent nocturne bien que certaines personnes en décrivent les symptômes la journée, stéréotypée et fréquente (plusieurs par jour).

Elle débute dans l'enfance ou à l'âge adulte et peut prendre des formes variables, allant d'une symptomatologie grave à un simple réveil dans la nuit. Elle va se caractériser par des symptômes différents en fonction de la région touchée : des troubles moteurs si l'aire motrice est touchée, des troubles du langage si l'aire du langage est atteinte. La conscience est en général conservée dans ce type d'épilepsie, cependant, certains patients peuvent ressentir une « aura » avant la crise. [8] [10]

- **Epilepsie – absence infantile**

Ce type d'épilepsie correspond à une épilepsie généralisée idiopathique. Elle débute en général vers 3-4 ans et disparaît la plupart du temps lorsque l'enfant devient adulte.

La fréquence des crises est de quelques-unes à quelques dizaines par jour pendant lesquelles l'enfant présente une rupture de contact avec l'environnement et la réalité pouvant aller de 5 à 15 secondes.

- **Epilepsie myoclonique juvénile**

L'épilepsie myoclonique juvénile est une épilepsie idiopathique généralisée. Elle débute entre 12 et 18 ans. Le patient peut ressentir des secousses myocloniques au réveil impliquant le plus souvent le cou, les épaules, les bras, les jambes ou les extrémités des membres supérieurs. Durant les crises, la conscience n'est pas altérée. Celles-ci sont déclenchées par le manque de sommeil, l'alcool ou encore le stress. [8]

- **Syndrome de Lennox – Gastaut**

Ce syndrome correspond à une épilepsie généralisée cryptogénique ou symptomatique débutant en général avant l'âge de 8 ans (3-5 ans dans la majorité des cas).

Il va se caractériser par :

- Des absences
- Des crises toniques

Des chutes subites atoniques ou myocloniques pouvant survenir plusieurs fois par jour.

[8]

1.5. Etiologies

Plusieurs causes peuvent entraîner l'apparition d'une première crise d'épilepsie. Chez certains patients, le cerveau répond, par des crises d'épilepsie, à des anomalies perturbant son fonctionnement normal. En effet, toute lésion, quel que soit l'âge peut favoriser la survenue de crises.

Nous parlerons ici, de facteurs internes (facteurs génétiques et facteurs acquis) entraînant le déclenchement de crises d'épilepsie.

1.5.1. Facteurs génétiques

La prédisposition met en jeu des facteurs génétiques. Elle correspond à la susceptibilité particulière d'une personne à faire des crises. En effet, il existe un seuil épileptogène propre à chacun, au-dessus duquel la crise survient. Chaque personne ne répond pas de la même manière à une agression ou à une lésion. Il y a donc une mise en jeu de facteurs génétiques prédisposants dans l'apparition des crises. Environ 40% des épilepsies humaines mettent en jeu l'intervention de facteurs génétiques dont certains sont transmis à la descendance [11]. On suspecte que les épilepsies idiopathiques se transmettent le plus souvent selon une hérédité polygénique (action de plusieurs gènes qui interagissent avec l'environnement). Cependant, dans 10 à 15% des cas, l'épilepsie est dite monogénique (déterminé par la mutation d'un seul gène) et se transmet de génération en génération.

- Les anomalies chromosomiques

Ces anomalies apparaissent lorsqu'un chromosome complet ou partiel est absent ou modifié.

La trisomie 21 et le syndrome de l'X fragile sont les maladies génétiques (dues à des anomalies chromosomiques) les plus courantes, responsables d'un retard mental. Elles sont associées respectivement dans 12% et 25% des cas à une épilepsie.

D'autres anomalies s'accompagnent d'une épilepsie. Par exemple, le syndrome du chromosome 20 en anneau se caractérise par des états de mal non-convulsivants se manifestant par des épisodes confusionnels fréquents et prolongés, une grande pharmacorésistance, une petite taille et un retard mental modéré.

- La transmission mendélienne

L'anomalie présente sur les chromosomes est transmise selon un mode autosomal dominant ou récessif. Les syndromes épileptiques présentant ce type d'anomalies représentent moins de 1% de l'ensemble des épilepsies.

- Transmission autosomale dominante. Certaines mutations, se transmettant selon ce mode, sont observées au niveau d'un gène codant un canal ionique voltage dépendant et ont pour conséquence une modification de l'excitabilité neuronale
- Transmission autosomale récessive. Les mutations, se transmettant selon ce mode, entraînent la plupart du temps des épilepsies myocloniques progressives

- La transmission liée à l'ADN mitochondrial

Les troubles mitochondriaux sont issus de mutations sur l'ADN dans les mitochondries. Cette hérédité est uniquement maternelle. Les mitochondries ne peuvent pas faire leur travail et produire l'énergie dont les cellules et tissus ont besoin, entraînant de graves lésions au niveau du cerveau.

- L'hérédité plurifactorielle

L'expression phénotypique de la plupart des syndromes de l'épilepsie idiopathique est gouvernée par des mutations sur plusieurs gènes distincts associées à des facteurs environnementaux (alcool, drogues...). On retrouve dans ce groupe les épilepsies-absences juvéniles ou encore les épilepsies myocloniques juvéniles.

1.5.2. Facteurs acquis

Une blessure peut correspondre à un cerveau abîmé ou agressé, en partie ou en totalité. Celle-ci peut survenir de façon brutale, transitoire ou durable. Elle peut être la conséquence d'un traumatisme, d'une malformation, d'une tumeur, d'un AVC, d'infections... Ce sont des facteurs acquis.

En fonction de l'âge, il est possible de classer les causes les plus probables entraînant l'apparition de crises d'épilepsie :

Durant la vie intra-utérine, les causes qui pourront entraîner ultérieurement une épilepsie sont le plus souvent des infections, des accidents vasculaires, des intoxications médicamenteuses ou chimiques, ou des malformations cardiaques, des infections du système nerveux central (toxoplasmose, cytomégalovirus).

- A la naissance, les causes les plus fréquentes sont une souffrance néonatale (traumatisme, asphyxie...), des infections cérébro-méningées, des troubles métaboliques tels qu'une hypocalcémie sévère, une hypoglycémie ou encore une hyponatrémie, des hémorragies cérébrales, une encéphalopathie toxique lors d'un sevrage du bébé si la mère a consommé des sédatifs pendant la grossesse...
- Chez le jeune enfant, on retrouve fréquemment les infections (méningites, encéphalites, rougeole) et les convulsions fébriles.
- De même, chez l'enfant et l'adolescent, on retrouve les infections (méningites et encéphalites), des malformations vasculaires et les traumatismes crâniens.

- Chez le jeune adulte, les traumatismes crâniens entraînant des crises d'épilepsies sont importants. On parle d'épilepsie post-traumatique se manifestant en général par des crises tonico-cloniques généralisées. Le délai de survenue des crises varie en fonction de la population mais est en moyenne de 40% dans les 6 premiers mois, 55% dans l'année et de 80% dans la deuxième année. Le risque de voir survenir une crise épileptique peut persister jusqu'à 10 à 15 ans après le traumatisme crânien [12]. Les autres causes chez le jeune adulte sont les infections telles que les méningites, les encéphalites, le virus du SIDA et les parasitoses. On y trouve aussi les intoxications par des drogues illicites ou par de l'alcool, que cela soit par imprégnation chronique, surdosage ou sevrage. La consommation de médicaments psychotropes peut de la même façon déclencher des crises. Ces médicaments abaissant le seuil de convulsions sont les suivants :

- les neuroleptiques
- les antihistaminiques sédatifs
- les antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- le lithium
- un anxiolytique : la buspirone
- les sympathomimétiques
- les opioïdes : dextropropoxyphène et tramadol
- les anticholinestérasiques : donépézil, galantamine, rivastigmine
- la mémantine
- les atropiniques
- le néfopam
- le baclofène
- le bupropione, la varénicline, la nicotine à forte dose
- les triptans, les dérivés de l'ergot de seigle
- l'atomoxétine

Il existe d'autres médicaments non psychotropes susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène :

- des antipaludiques : méfloquine, chloroquine, hydrochloroquine
 - des antibiotiques : les quinolones, bêtalactamines à fortes doses, carbapénèmes
 - l'efavirenz
 - les interférons
 - la théophylline et l'aminophylline
 - les sétrons
 - la ciclosporine et le tacrolimus
 - le buflomédil, le naftidrofuryl
 - les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : sildénafil, tadalafil, vardénafil
 - la flécaïnide
 - certains antihypertenseurs : aliskirène, moxonidine, clonidine
 - les corticoïdes
 - l'acide pamidronique
 - le camphre, l'eucalyptol, le menthol et le niaouli
- Chez la personne âgée, les causes les plus fréquentes vont être l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique dans 10% des cas et l'AVC hémorragique dans 5% des cas [11] (les crises s'installent dans un délai moyen de 2 ans). Les causes fréquentes sont également les tumeurs cérébrales, les lésions cérébrales ou encore la maladie d'Alzheimer.

1.6. Circonstances et contextes des crises

Plusieurs facteurs favorisant l'apparition des crises sont connus. On parle de facteurs externes définis comme étant des éléments physiques ou psychiques facilitateurs ou déclencheurs des crises.

En dehors de l'interruption ou d'une mauvaise observance du traitement antiépileptique, les facteurs favorisants peuvent être la fièvre, une privation de sommeil, une stimulation lumineuse, du stress, une mauvaise alimentation, certaines émotions (colère, anxiété, peur...), la chaleur...

Les patients épileptiques constatent que les crises peuvent survenir dans des circonstances particulières. Certaines femmes peuvent, par exemple, signaler une corrélation entre les crises et la survenue des menstruations.

Pour certains patients les crises sont déclenchées dans certaines circonstances. On parle de crises réflexes dues à certaines stimulations telles que :

- Des stimulations visuelles : on parle ici de crises photo-induites, déclenchées par des flashes lumineux, des écrans, le passage de l'ombre à la lumière ou inversement, des images géométriques
- Des stimulations sonores : bruit soudain, surprise
- Des stimulations tactiles : contact, choc, mouvements répétitifs
- Des stimulations gustatives : mastication
- Des stimulations intellectuelles : lecture, calcul mental, réflexion.

Pour d'autres, les crises se déclenchent préférentiellement à certains moments de la journée.

Certaines personnes peuvent ressentir des crises lors du sommeil. Cela peut se produire, à l'endormissement, en fin de nuit voire à n'importe quel moment du sommeil. On parle alors de crises morphéiques.

D'autres ressentent des crises, dans les minutes qui suivent le réveil.

Les crises d'épilepsies, si elles se déclenchent de façon aléatoire et spontanée chez certaines personnes, peuvent en revanche être régulières et potentiellement « prévisibles » chez d'autres personnes. En effet, les crises peuvent se déclencher sur quelques jours avant une période de rémission.

Il est donc nécessaire de connaître les causes de l'épilepsie afin d'introduire ou d'adapter un traitement. La connaissance des facteurs externes peut dans un premier temps permettre au patient de diminuer ces éléments déclencheurs de crises, si possible, le temps de la mise en place d'un traitement adapté.

1.7. Evolution et complications des crises épileptiques

Les patients atteints d'épilepsie ne réagissent pas tous de la même manière à long terme face à leur maladie.

Certains vont guérir complètement, pouvant ainsi diminuer progressivement et arrêter définitivement les traitements. C'est le cas, par exemple, des enfants atteints d'épilepsie infantile dont le cerveau arrive à maturation. D'autres verront leur maladie se stabiliser grâce aux traitements. Enfin, certaines personnes répondront mal aux traitements.

Il a été montré chez les animaux de laboratoires, que des crises fréquentes entraînent à long terme des lésions cérébrales. Chez l'Homme, les vérités concernant l'évolution de la maladie sont plus difficiles à affirmer. En effet, chez certains patients épileptiques, il est possible de remarquer que les très longues crises et les états de mal épileptique entraînent des lésions du cerveau liées à des troubles métaboliques, tandis que chez d'autres personnes, des crises fréquentes peuvent ne laisser aucune trace et disparaître spontanément sans traitement.

Cependant, il est possible d'affirmer que le retardement de la mise en route d'un traitement, entraîne l'apparition d'une épilepsie plus sévère et plus difficile à traiter.

Si les crises sont mal contrôlées, il est possible de voir apparaître chez le patient certains troubles tels que des troubles cognitifs touchant la mémoire, le langage, le dessin ou encore l'écriture, des troubles du comportement, des déficits neurologiques. Il est aussi possible de voir apparaître des troubles plus globaux tels que des troubles de relation, un retard mental, des troubles majeurs du comportement...

L'épilepsie peut entraîner certaines complications telles que :

- Des blessures liées à des chutes lors des crises
- La survenue ou l'aggravation d'une dépression
- Une destruction des cellules musculaires et des traumatismes lors de crises tonico-cloniques

- Un état de mal épileptique entraînant un risque accru de présenter des dommages permanents au cerveau et une mortalité plus élevée
- La mort survenue lors d'accidents de voiture, de noyade, ou d'arrêt cardiaque
- La mort subite inattendue et inexplicée de l'épilepsie (MSIE) survenant pendant le sommeil et touchant environ 1 personne épileptique sur 1000 chaque année.

1.8. Diagnostic

Le diagnostic de crises d'épilepsie ou d'épilepsie est posé par un neurologue ou un épileptologue après l'apparition des premiers symptômes. Il est effectué en plusieurs étapes qui incluent :

- L'interrogatoire du patient et de l'entourage
- Un examen clinique neurologique et neuropsychologique
- L'examen complémentaire majoritaire : l'électroencéphalogramme (EEG)
- Les autres examens complémentaires [13]

1.8.1. L'interrogatoire

L'anamnèse précise du déroulement des crises est le pilier du diagnostic. Souvent, le patient se souvient peu, voire pas du tout, de l'évènement. Il est donc important pour le médecin d'interroger le patient mais aussi l'entourage et les témoins présents lors de la survenue de la potentielle crise d'épilepsie. Celui-ci va donc constituer un dossier précis de la vie du patient afin de faciliter le diagnostic. Il pourra ainsi se renseigner sur :

- les antécédents familiaux (épilepsie ou maladies neurologiques déjà connues dans la famille),
- les antécédents personnels : de la naissance (voire de la vie prénatale) à aujourd'hui, incluant la survenue de maladies infectieuses, de convulsions fébriles, de traumatismes crâniens, de troubles du sommeil ou de troubles du comportement

- le contexte de survenue de la crise c'est-à-dire l'heure d'apparition ainsi que les facteurs favorisants
- les caractéristiques de la crise c'est-à-dire son déroulement avec la durée, si elle s'est répétée ultérieurement et si oui, la fréquence des crises suivantes
- le mode de vie de la personne : le stress, la qualité du sommeil, la prise d'alcool, de médicaments...
- le sentiment de la personne avant la crise et après
- ce que le patient a constaté après la crise : une possible perte des urines, des morsures de la langue, des courbatures, des céphalées...

Il est aujourd'hui possible de demander aux proches de filmer l'évènement si celui-ci se reproduit afin de faciliter le dialogue avec le médecin [13] [14].

1.8.2. Examen clinique

L'examen clinique va se diviser en deux étapes. Tout d'abord, un examen neurologique est effectué afin de tester principalement des fonctions motrices et sensorielles. Le neurologue évalue ainsi la présence de maux de tête, de tremblements, de troubles de la coordination, de difficultés à marcher, de troubles de la vision, de vertige... Ceci permet de déterminer les déficits éventuels des fonctions neurologiques du patient [14].

Ensuite, un examen neuropsychologique est effectué pour évaluer les fonctions telles que le langage, les capacités visuelles et spatiales et la mémoire, afin de déterminer la présence d'un éventuel déficit et ainsi permettre d'identifier la zone hémisphérique du cerveau atteinte qui est à l'origine des crises.

1.8.3. L'EEG

L'électroencéphalogramme ou EEG est un examen fonctionnel explorant l'activité électrique produite par les cellules nerveuses. Il permet de diagnostiquer une épilepsie en association avec l'interrogatoire et l'examen clinique du patient et éventuellement définir sa classification. Pour cela, il mesure et recueille la différence de potentiel électrique entre deux points de la surface crânienne grâce à la mise en place d'électrodes (19 à 16 pour l'adulte) sur le cuir chevelu. Le tracé obtenu correspond au signal EEG et varie en fonction de l'âge, de l'état de vigilance et de la condition physiologique du patient.

L'examen se fait généralement entre deux crises, on parle donc de tracés intercritiques ou interictaux, voire pendant une crise et on parle alors de tracés critiques ou ictaux.

Quatre types d'ondes peuvent être observés en fonction de leur fréquence :

- L'onde δ avec une fréquence < 4 Hz correspond à un sommeil lent
- L'onde θ avec une fréquence de 4 à 7 Hz apparaît lors de la phase d'endormissement ou lors d'un état de profonde relaxation
- L'onde α avec une fréquence de 8 à 13 Hz correspond à un état de veille calme
- L'onde β avec une fréquence > 13 Hz correspond à un état de veille active et à un état de sommeil paradoxal (sommeil avec rêve)

L'épilepsie correspond à une hypersynchronisation et une hyperexcitabilité neuronale, entraînant une modification de ces propriétés physiologiques durant la crise.

Dans une crise d'épilepsie, il est possible de distinguer plusieurs anomalies appelées paroxystiques, signe d'une décharge dans le cerveau :

- Une pointe est une onde de très brève durée (10 à 70 ms)
- Une pointe lente est une onde de durée d'environ 70 à 200 ms
- Une pointe-onde correspond à une pointe suivie d'une onde lente
- Une polypointe est une succession de plusieurs pointes
- Une polypointe-onde est une succession de plusieurs pointes suivie par une onde lente [11]

Il existe plusieurs techniques d'EEG en fonction des indications : [1]

Tableau 4 : Différentes techniques d'EEG en fonction des indications

Technique d'EEG	Indications
EEG standard (20 min)	En 1° intention
Epreuve d'hyperhypnée	Epilepsie-absence, autres épilepsies
Stimulation lumineuse	Crises induites par la lumière, la télé...
EEG de sieste	Epilepsie de l'enfant, de l'adulte
EEG de sommeil de nuit	Si l'EEG de sieste est insuffisant
EEG de longue durée	Nécessité d'avoir des crises spontanées
EEG avec télémétrie	EEG de longue durée
Privation de sommeil	
EEG ambulatoire sans vidéo	Enregistrement continu pendant 24h
EEG invasif	Enregistrement critique et intercritique directement dans le cerveau
Traitement informatique du signal EEG	Se fait à partir de n'importe quel type de tracé EEG recueilli sur support informatique

L'EEG standard est un examen conventionnel de première intention et doit avoir une durée de 20 minutes pour être de bonne qualité. Il se divise en plusieurs étapes : 10 minutes de tracé au repos, tout d'abord avec les yeux fermés puis avec les yeux ouverts et 2 épreuves de stimulations. Une première épreuve appelée hyperpnée (HPN) consistant à faire respirer le patient de façon forte et rapide pendant 3 à 5 minutes, ceci pouvant indiquer des anomalies dans certaines épilepsies.

Enfin une deuxième épreuve de stimulation lumineuse intermittente (SLI) consistant à soumettre le patient à des flashes lumineux de fréquence comprise entre 1 à 30 par secondes, les yeux fermés voire ouverts. Ceci permet de connaître une éventuelle photosensibilité [1] [11]

1.8.4. Examens complémentaires

1.8.4.1. L'IRM

L'imagerie par résonance magnétique ou IRM est l'examen de premier choix car elle permet d'obtenir une bonne sensibilité. Son principe repose sur l'émission d'un rayonnement magnétique par des tissus soumis à un champ magnétique très puissant.

Elle permet de détecter plusieurs types d'anomalies :

- Des lésions tumorales épileptogènes
- Des lésions vasculaires
- Des malformations du développement cortical
- Des lésions séquellaires d'origine post-ischémique, post-traumatique ou post-infectieuse
- Des scléroses de l'hippocampe à l'origine d'épilepsie temporale

1.8.4.2. La TDM

La tomодensitométrie encéphalique ou TDM, appelée aussi scanner cérébral est un examen utilisé en urgence car plus accessible et moins coûteux que l'IRM. Cependant, elle manque de sensibilité. Son principe est basé sur un balayage du cerveau par un faisceau de rayons X absorbés différemment selon les tissus. Elle est principalement utilisée lors d'une première crise partielle ou lors de crises avec de la fièvre, des céphalées ou encore une obnubilation persistante. Elle permet la mise en évidence d'épanchements sanguins et d'anomalies vasculaires.

1.8.4.3. L'imagerie fonctionnelle

Ce type d'examen est moins fréquent mais peut cependant être utilisé dans certains cas :

- Tomographie d'émission monophotonique ou SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographie) aussi appelée scintigraphie cérébrale. Son principe est basé sur l'utilisation de marqueurs radioactifs qui se fixent sur le cerveau. Elle permet des mesures du débit sanguin cérébral. Lors d'une crise, on observera une augmentation importante du débit dans la zone épileptogène du cerveau. Entre les crises, il est possible d'observer un déficit de fixations des marqueurs au niveau des régions malades.
- Tomographie à émission de positons ou PET ou TEP permet l'utilisation de marqueurs afin d'étudier certaines fonctions cérébrales et certains métabolismes.

2. Les traitements

2.1. Historique des antiépileptiques

La première découverte de l'activité anticonvulsivante d'un médicament est faite en 1857 par Sir Charles Locock devant la Société Royale de Médecine et de Chirurgie de Londres. Il montre que l'utilisation du bromure de potassium permet, à défaut de guérir le malade, de le soulager.

En 1912, Hauptman découvre l'effet anticonvulsivant d'un barbiturique, le phénobarbital (PB) autrefois utilisé comme sédatif. Celui-ci, entraînant des effets secondaires importants tels que des effets hypnotiques et des dépressions respiratoires, était prescrit en association avec des stimulants (atropiniques, amphétamines, caféine).

En 1938, Merritt et Putman modifient le phénobarbital pour séparer l'activité sédatrice de celle anticonvulsivante et mettent au point la phénytoïne.

En 1945, apparaît la famille des diones représentée par exemple par le triméthadione mais présentant une toxicité hématologique.

En 1951, apparaît le groupe des succinimides dans lequel il est possible de retrouver des molécules proches de la phénytoïne comme par exemple l'éthosuximide. La même année apparaissent les amides avec l'acétazolamide.

Dans les années 60, les benzodiazépines (BZD) prouvent leur activité anticonvulsivante. On y retrouve le diazépam (DZP) (Valium®), le clonazépam (CNZ) (Rivotril®), le clobazam (CLB) (Urbanyl®).

En 1964 et 1967, deux médicaments sont très utilisés : la carbamazépine (CBZ) et le valproate de sodium (VPA) (Dépakine®).

Dans les années 90, l'amélioration des connaissances de la physiopathologie de l'épilepsie permet la découverte de nombreuses nouvelles molécules :

- Progabide (retiré en 1998 à cause de sa toxicité hépatique)
- Vigabatrine (VGB)
- Gabapentine (GBP)
- Lamotrigine
- Felbamate (FBM)

Dans les années suivantes, le nombre de médicaments ne cessent d'augmenter ; apparaissent la tigabine (TGB) en 1997, le topiramate en 1998, la fosphénytoïne (prodrogue de la phénytoïne) en 1999, l'oxcarbazépine (OXC) en 2001, le lévétiracétam en 2001, le stiripentol en 2003, la prégabaline en 2004, le zonisamide en 2005 et le lacosamide en 2008 [15].

2.2. But des traitements

Avant toute instauration d'un traitement antiépileptique, il est nécessaire de connaître les caractéristiques de l'épilepsie. Si la cause est connue, un traitement étiologique est instauré (si possible), en revanche si la cause est inconnue, c'est un traitement symptomatique qui est utilisé. Ce traitement est donné de préférence en monothérapie et révisé de façon périodique afin d'évaluer son efficacité, de diminuer les doses et éventuellement d'arrêter le traitement.

Les médicaments utilisés dans l'épilepsie sont des anticonvulsivants permettant d'empêcher la survenue des crises épileptiques. Cependant, ils n'empêchent pas l'évolution de l'épilepsie, ils ne sont donc pas réellement antiépileptiques. Leur but est avant tout de faire disparaître les crises ou de diminuer la fréquence ou la sévérité de celles-ci.

Certains médicaments peuvent avoir une action préventive sur les lésions cérébrales : il est parfois possible d'observer une diminution de l'apparition des conséquences des crises d'épilepsie si le traitement est installé précocement ; certains, empêchant l'état de mal fébrile de se prolonger, permettraient de diminuer le risque de développer une épilepsie, d'autres utilisés pour des pathologies graves telles que des traumatismes ou des AVC, pourraient prévenir la survenue de complications dont l'épilepsie.

La recherche sur les traitements antiépileptiques vise à améliorer leur rapport bénéfice-risque ainsi que leur profil pharmacocinétique pour faciliter leur utilisation (diminution du nombre de prises par jour, moindre risque d'interactions médicamenteuses).

2.3. Mécanismes d'action

Pour certaines molécules antiépileptiques, les mécanismes d'action sont en grande partie inconnus. Pour d'autres, quelques cibles majeures peuvent être mises en évidence : le blocage des canaux ioniques et la modulation de l'activité synaptique.

Nous allons ainsi voir, qu'il est possible de diminuer les phénomènes excitateurs en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, les canaux calciques voltage-dépendants, les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les récepteurs kaïnate/AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate) ou en diminuant la libération d'acides aminés excitateurs tels que le glutamate ou l'aspartate.

Il est aussi possible d'augmenter les phénomènes inhibiteurs en augmentant la quantité de GABA, en inhibant la dégradation et la recapture du GABA ou en exerçant une modulation allostérique des récepteurs GABA_A.

2.3.1. Inhibition des canaux sodiques

Les canaux sodiques voltage-dépendants (canaux Na VD) ont pour rôle de générer un potentiel d'action en créant une dépolarisation et de propager les signaux électriques ainsi formés le long des fibres nerveuses. Ils contrôlent donc l'excitabilité intrinsèque du système nerveux.

Ces canaux sont formés d'une sous unité α dont l'action principale est de conférer ses propriétés potentiels-dépendantes au canal, ainsi que de deux sous unités β permettant la régulation de l'expression et de la fonction des canaux [16].

Les canaux sodiques existent sous trois états. A l'état de potentiel normal, ils sont fermés. Lorsqu'une dépolarisation est présente, les canaux s'ouvrent et permettent l'entrée d'ions sodium dans les cellules. Par la suite, les canaux passent dans une phase réfractaire durant laquelle ils ne sont pas activables. C'est la repolarisation de la membrane, suite à une sortie d'ions potassium, qui remet les canaux dans un état de repos afin d'être de nouveau activables.

Ce cycle ne dure que quelques millisecondes.

Ces canaux jouent un rôle essentiel dans la propagation rapide de potentiel d'action et donc dans la production de décharges électriques augmentant dans l'épilepsie. Il s'agit alors d'utiliser les médicaments permettant d'inhiber ces canaux. Certains antiépileptiques se lient préférentiellement aux canaux sodium à l'état réfractaire. Leur but est de ralentir leur passage à l'état activable, donc de diminuer le nombre de canaux fonctionnels. Cela entraîne une diminution des décharges électriques et limite la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate et l'aspartate [15].

Il est possible de citer quelques médicaments antiépileptiques inhibant les canaux sodium en exemple : l'acide valproïque (DEPAKINE®), la phénytoïne (DI-HYDAN®), la carbamazépine (TEGRETOL®), la lamotrigine (LAMICTAL®).

2.3.2. Inhibition des canaux calciques

L'ion calcium exerce un rôle fondamental dans la régulation de l'excitabilité neuronale et dans la libération de neurotransmetteurs présynaptiques. En effet, la libération de ces neurotransmetteurs est induite par l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau d'une terminaison nerveuse. Lors de la dépolarisation, il y a ouverture des canaux calciques voltages dépendants (canaux Ca VD) situés sur la membrane du neurone présynaptique, induisant l'entrée de calcium dans celui-ci.

Les neurotransmetteurs stockés dans des vésicules sont alors libérés dans la fente synaptique pour se lier à leurs récepteurs spécifiques sur la membrane post synaptique. Ils entraînent l'ouverture voire la fermeture des canaux ioniques, permettant des échanges ioniques, une modification de l'excitabilité de la membrane et donc une augmentation ou une diminution de l'excitabilité.

Les canaux calciques voltage-dépendants sont formés d'une sous unité α_1 , laquelle donne ses caractéristiques voltage-dépendants aux canaux, et peut être associée à d'autres sous unités β , γ ou δ modulant l'expression membranaire de cette sous unité α , son comportement et ses propriétés pharmacologiques [16].

Il existe deux types de canaux :

- Les canaux à bas seuil d'activation (BSA) activés par de faibles dépolarisations membranaires. Cette catégorie contient les canaux de type T
- Les canaux à haut seuil d'activation (HSA) activés par de fortes dépolarisations membranaires. Cette catégorie contient les canaux de type L, P/Q et R [17]

Chacun de ces canaux possède des propriétés pharmacologiques propres.

Des mutations spécifiques sur les canaux L et T principalement pourraient déclencher une épilepsie [18].

Le but des antiépileptiques est alors de diminuer voire d'inhiber les courants calciques, afin de suspendre la libération de neurotransmetteurs excitateurs et de réduire l'excitabilité post-synaptique. Parmi ces médicaments, il est possible de citer l'éthosuximide (ZARONTIN®), la gabapentine (NEURONTIN®), la prégabaline (LYRICA®).

2.3.3. Inhibition des récepteurs au glutamate

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau [16]. Il est synthétisé à partir de la glutamine mais aussi à partir de l'aspartate. La glutamine est synthétisée dans les cellules gliales grâce à la glutamine synthétase à partir du glutamate ayant subi une recapture dans la fente synaptique. Cette glutamine passe ensuite dans les neurones présynaptiques afin d'être transformée en glutamate par la glutaminase.

Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau d'une terminaison nerveuse, les vésicules contenant le glutamate synthétisé le libèrent dans la fente synaptique. Il peut alors se lier à différentes sortes de récepteurs :

- Les récepteurs ionotropes sont sensibles à un ligand et permettent l'ouverture d'un canal ionique. Ils sont de trois sortes :
 - Les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dont la stimulation génère des potentiels d'action excitateurs par l'entrée d'ions calcium dans la cellule

- Les récepteurs AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) dont l'activation permet l'ouverture des canaux sensibles aux ions sodium et potassium. Le potassium sort de la cellule alors que le sodium rentre, entraînant une dépolarisation
- Les récepteurs kaïnate perméables aux ions sodium et potassium
 - Les récepteurs métabotropes classés en trois sous types (I, II et III) sont couplés à une protéine G et permettent une cascade d'évènements intracellulaires suite à un changement de conformation. Ils sont surtout présynaptiques et contrôlent la libération de neurotransmetteurs [15]

Le but des antiépileptiques est de diminuer la propagation de l'excitation neuronale en inhibant les récepteurs ionotropes ou en supprimant la libération des acides aminés excitateurs tels que le glutamate ou l'aspartate. L'entrée d'ions calcium dans la cellule neuronale induite par l'activation des récepteurs NMDA peut être diminuée par le felbamate (Taloxa®) (induit l'inactivation de ces récepteurs). Le topiramate (Epitomax®), quant à lui, permet d'inhiber les récepteurs AMPA.

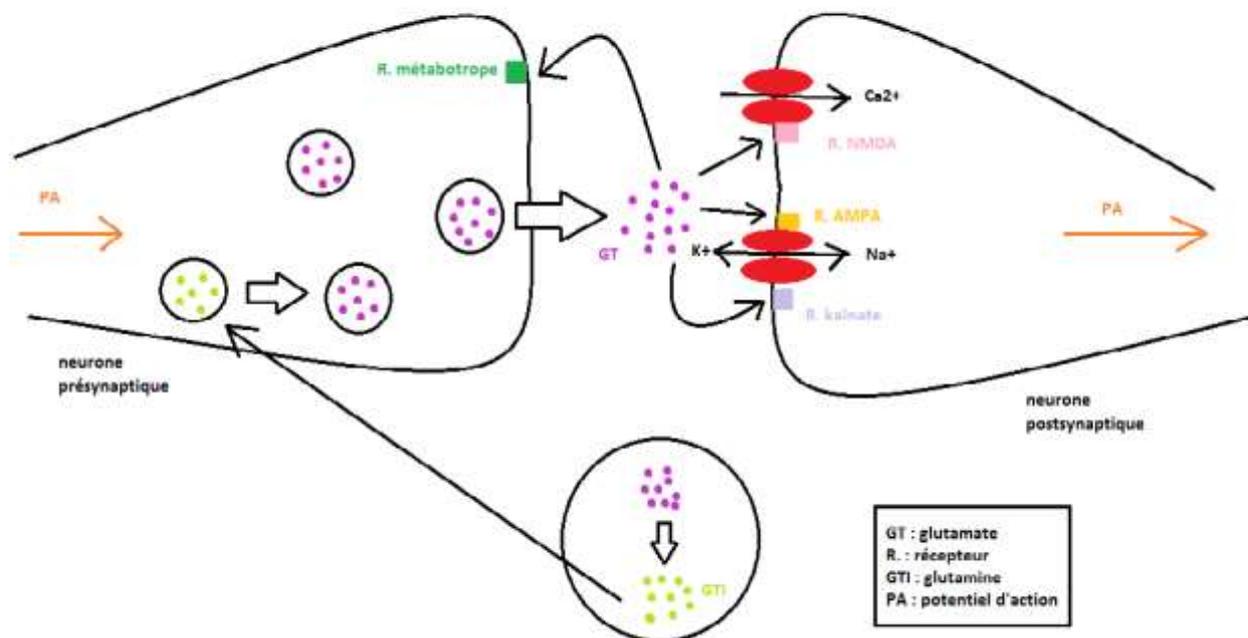


Figure 1 : Représentation schématique de l'action du glutamate dans les neurones

2.3.4. Inhibition neuronale via l'acide gamma-aminobutyrique

Le GABA est présenté comme étant le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux central (SNC). Il est impliqué dans 30% des synapses [19]. Il est probable que la diminution de son activité entraîne des crises d'épilepsie tandis que son augmentation ou la facilitation de sa fixation sur ses récepteurs ait un effet anticonvulsivant. Il permet donc d'empêcher l'excitation prolongée des neurones.

Le GABA est synthétisé à partir du glutamate subissant une décarboxylation grâce à l'action d'une enzyme, la glutamate-décarboxylase (GAD) au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques. Il sera alors placé dans des vésicules synaptiques en attendant l'arrivée d'un potentiel d'action grâce auquel il sera libéré dans la fente synaptique.

Le GABA peut alors subir plusieurs actions :

- Se fixer sur ses récepteurs GABAergiques
- Etre recyclé au niveau du neurone présynaptique, on parle de recapture GABAergique
- Etre recyclé au niveau des cellules gliales

Le GABA peut agir sur deux types de récepteurs : le récepteur GABA_A ou le récepteur GABA_B.

Celui qui nous intéresse ici est le récepteur GABA_A appartenant à la famille des récepteurs ionotropes. Celui-ci correspond à un complexe formé par cinq sous unités glycoprotéiques : α , β , γ , δ et ϵ entourant un pore, le tout formant un canal. Lorsque deux molécules de GABA s'y fixent, le récepteur change alors de forme et permet de laisser entrer des ions chlorures dans le neurone. Ceci entraîne une hyperpolarisation de ce neurone, diminuant ainsi son seuil d'activation ou l'intensité d'un potentiel d'action.

Il existe deux sortes d'inhibition du neurone post-synaptique :

- Une inhibition phasique (ou synaptique) classique correspondant à l'activation des récepteurs GABAergiques dans les régions post-synaptiques

- Une inhibition tonique correspondant à une inhibition GABAergique constamment active. Celle-ci résulte de l'activation de récepteurs extrasynaptiques (contenant des sous unités δ seulement présents au niveau extrasynaptique) par de faibles concentrations de GABA.

Après l'activation des récepteurs, le GABA est recyclé au niveau des neurones présynaptiques ou au niveau des cellules gliales. Il est alors transporté par des molécules de transport spécifique : GAT1, GAT2, GAT3 et GAT4 (GAT1 et GAT4 sont exprimés au niveau neuronal alors que GAT2 et GAT3 sont exprimés au niveau des cellules gliales, du foie et des reins) [16].

Enfin, il est catabolisé en succinate par l'action de l'enzyme GABA-transaminase.

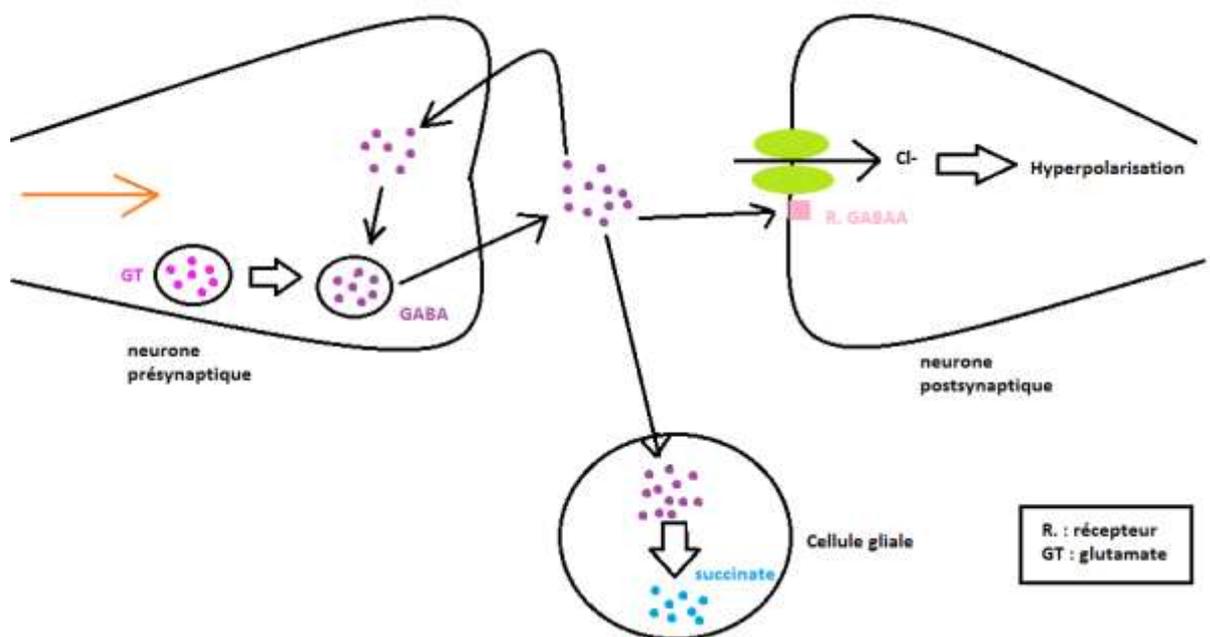


Figure 2 : Représentation schématique de l'action du GABA dans les neurones

L'action du GABA ayant un effet inhibiteur sur les neurones et donc un effet anticonvulsivant, il s'agit d'utiliser les médicaments permettant d'augmenter l'activité inhibitrice du GABA en agissant sur :

- L'affinité du GABA pour ses récepteurs. Ceci est le rôle des modulateurs allostériques.
- L'inhibition de la GABA transaminase
- L'inhibition de la recapture du GABA par les neurones et les cellules gliales
- L'augmentation de la synthèse du GABA

Les trois derniers points, sont le rôle des gabamimétiques indirects.

Les modulateurs allostériques se fixent sur un site différent du site de liaison du GABA. Ils renforcent l'action du GABA en augmentant son affinité pour ses récepteurs et facilitent la transmission GABAergique.

Les médicaments utilisés sont :

- Les BZD antiépileptiques tels que le clobazam (URBANYL®), le clonazépam (RIVOTRIL®), le diazépam (VALIUM®)
- Les barbituriques avec le phénobarbital (GARDENAL®). Ceux-ci allongent la durée d'ouverture du canal chlore.

L'éthanol est aussi connu comme étant un modulateur allostérique.

Les gabamimétiques indirects ont donc plusieurs actions :

- Ils permettent une inhibition de la GABA-transaminase occasionnant ainsi une diminution du catabolisme du GABA et donc une augmentation de la concentration en GABA dans la fente synaptique. Les médicaments utilisés sont la vigabatrine (SABRIL®) ou encore l'acide valproïque (DEPAKINE®)
- Ils permettent une inhibition de la recapture du GABA par les neurones présynaptiques et par les cellules gliales par inhibition des transporteurs spécifiques du GABA. Les médicaments pouvant être utilisés sont par exemple la tiagabine (GABITRIL®)

- D'autres médicaments permettent d'augmenter la synthèse du GABA par stimulation de l'activité de la glutamate-décarboxylase et donc d'accroître sa concentration au niveau de la fente synaptique. Les médicaments utilisés sont la gabapentine (NEURONTIN®) ou encore la prégabaline (LYRICA®).

2.4. Les différentes molécules

2.4.1. Les médicaments de première génération

Parmi tous les antiépileptiques disponibles en France, certains sont sur le marché depuis de nombreuses années. Ils sont appelés antiépileptiques de première génération (disponible avant 1990) aussi nommés antiépileptiques de référence en raison de leur efficacité reconnue depuis longtemps et de leur large spectre.

Six médicaments peuvent être classés dans cette catégorie :

- Le phénobarbital
- La phénytoïne et la primidone
- La carbamazépine
- Le valproate de sodium
- L'éthosuximide

Les deux plus anciens, à savoir le phénobarbital et la phénytoïne sont de moins en moins utilisés et ont tendance, depuis quelques années, à être supplantés par la carbamazépine, le valproate de sodium et l'éthosuximide. Ces deux médicaments restent cependant très utilisés dans les pays en voie de développement du fait de leur faible coût [1].

Il est possible de réunir dans un tableau ces médicaments avec leur mécanisme d'action et leur date de disponibilité. Le service médical rendu (SMR : critère prenant en compte la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué et les données propres au médicament dans une indication précise telles que l'efficacité et les effets indésirables, l'intérêt pour la santé publique...) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR : progrès thérapeutique apporté par un médicament) peuvent être

indiqués. L'ASMR est classée de I à V correspondant à une ASMR allant de majeure à inexistante (pas de progrès thérapeutique).

Tableau 5 : Antiépileptiques de première génération avec leurs mécanismes, SMR et ASMR

DCI	Spécialité	Date	Mécanisme	SMR	ASMR
Phénobarbital (PB)	GARDENAL® KANEURON®	1912	Modulateur allostérique GABA _A	important	non disponible
Primidone (PRM)	MYSOLINE®	1953	Modulateur allostérique GABA _A	faible	non disponible
Phénytoïne (PHT)	DIHYDAN® DILANTIN®	1938	Inhibition des canaux Na voltage dépendant	important	non disponible
Carbamazépine (CBZ)	TEGRETOL®	1960	Blocage des canaux Na voltage dépendant	important	non disponible
Valproate de sodium (VPA)	DEPAKINE®	1967	Augmentation de synthèse et libération de GABA + Diminution des transmissions excitatrices via les récepteurs NMDA	important	non disponible
Ethosuximide (ESM)	ZARONTIN®	1962	Blocage des canaux Ca de type T	important	non disponible

Parallèlement, au début des années 60, une évolution apparaît grâce à l'arrivée des benzodiazépines (BZD). En effet, celles-ci ont un effet antiépileptique majeur et immédiat sur toutes les crises.

Cependant, elles restent difficiles d'utilisation notamment à cause de l'apparition d'un phénomène de tolérance pharmacologique après quelques semaines de traitement, et d'une pharmacodépendance rendant difficile l'arrêt du traitement en entraînant un phénomène de sevrage. Leurs utilisations restent donc limitées dans le traitement chronique des épilepsies.

Ces médicaments ont un mécanisme en commun. Ce sont des ligands allostériques du récepteur GABA_A qui augmentent la fréquence d'ouverture des canaux chlore et renforcent l'effet inhibiteur du GABA [20].

Les BZD disponibles sont :

- Nitrazépam (NTZ) : MOGADON® disponible depuis 1964
- Diazépam (DZP) : VALIUM® disponible depuis 1964
- Clorzépatate dipotassique (CLZ) : TRANXENE® disponible depuis 1966
- Clonazépam (CNZ) : RIVOTRIL® disponible depuis 1970
- Lorazépam (LZP) : TEMESTA® disponible depuis 1972
- Clobazam (CLB) : URBANYL® disponible depuis 1975
- Midazolam (MDZ) : HYPNOVEL® disponible depuis 1986

2.4.2. Les médicaments de deuxième génération

Depuis les années 90, de nombreux médicaments sont apparus sur le marché. Ils sont appelés antiépileptiques de deuxième génération.

Ces médicaments possèdent une meilleure tolérance globale et respectent les fonctions cognitives telles que la mémoire par exemple. Ils ont dans l'ensemble une bonne efficacité, de meilleures propriétés pharmacocinétiques et des interactions médicamenteuses moins marquées voire nulles. Cependant, ils restent réservés aux pays développés du fait d'un coût plus élevé par rapport à celui des médicaments de première génération [11].

Les médicaments de deuxième génération sont repris dans le tableau 6 ainsi que leur date de mise sur le marché, leur mécanisme d'action, leur SMR et ASMR.

Tableau 6 : Antiépileptiques de deuxième génération avec leur mécanisme, SMR et ASMR

DCI	Spécialité	Date	Mécanisme	SMR	ASMR
Vigabatrin (VGB)	SABRIL®	1991	Inhibiteur GABA transaminase	important	niveau II
Felbamate (FBM)	TALOXIA®	1994	Antagoniste récepteur NMDA + Inhibiteur canaux Na et Ca VD	non disponible	non disponible
Gabapentine (GBP)	NEURONTIN®	1995	Inhibition libération de glutamate par fixation sur canaux Ca VD présynaptiques	non disponible	non disponible
Lamotrigine (LTG)	LAMICTAL®	1996	Inhibition canaux Na VD + inhibition libération de glutamate	important	niveau V
Tiagabine (TGB)	GABITRIL®	1997	Inhibiteur de la recapture du GABA	modéré	non disponible
Topiramate (TPM)	EPITOMAX®	1998	Inhibition canaux Na et Ca VD + Modulateur allostérique GABA+ Antagoniste des récepteurs AMPA/kainate	important	non disponible
Fosphénytoïne (FOS)	PRODILANTIN®	1999	Inhibition canaux Na VD	non disponible	non disponible
Oxcarbazépine (OXC)	TRILEPTAL®	2001	Inhibition canaux Na et Ca VD	important	non disponible
Lévétiracétam (LEV)	KEPPRA®	2001	Inhibition partielle des canaux Ca VD + Activation des canaux GABAergiques	important	niveau IV
Prégabaline (PGN)	LYRICA®	2006	Inhibition libération de glutamate par fixation sur canaux Ca VD présynaptiques	important	niveau IV
Zonisamide (ZNS)	ZONEGRAN®	2008	Inhibition canaux Na et Ca VD + modulation système GABAergique	important	niveau V

2.4.3. Les médicaments de troisième génération

Depuis 2008, six nouveaux médicaments sont apparus sur le marché. Ce sont les antiépileptiques de troisième génération. Ces médicaments entrent dans le traitement des épilepsies résistantes mais n'ont pas une efficacité supérieure à ceux de première génération. Cependant, ils présentent une meilleure tolérance et un meilleur profil pharmacocinétique.

Ces médicaments apparaissent dans le tableau 7 :

Tableau 7 : Antiépileptiques de troisième génération avec leur mécanisme, SMR et ASMR

DCI	Spécialité	Date	Mécanisme	SMR	ASMR
Stiripentol (STP)	DIACOMIT®	2008	Inhibition GABA transaminase + Inhibition recapture GABA	important	III
Rufinamide (RFN)	INOVELON®	2009	Inactivation des canaux Na VD	important	IV
Lacosamide (LCM)	VIMPAT®	2009	Inactivation des canaux Ca VD	important	V
Eslicarbazépine acétate	ZEBINIX®	2009	Inhibition des canaux Na VD	important	V
Rétigabine (RTG)	TROBALT®	2010	Ouverture des canaux K VD	important	V
Pérampanel	FYCOMPA®	2012	Antagoniste des récepteurs AMPA	important	V

2.5. Propriétés pharmacologiques

Lorsque les médicaments sont administrés, ils agissent selon des voies et des mécanismes différents.

- Plusieurs voies d'administration peuvent être envisagées : orale, injectable.
- En fonction de sa demi-vie, l'administration se fera en une prise unique ou en prises multiples dans la journée.
- La métabolisation et l'élimination sont différentes en fonction du médicament mais aussi de l'âge, des facteurs génétiques ou encore de l'association avec d'autres médicaments.
- Lors de la métabolisation, certains médicaments se transforment en métabolites actifs présentant ou non des effets antiépileptiques ou indésirables.

Ces propriétés se distinguent parmi quatre étapes définissant la pharmacocinétique d'un médicament : l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination.

2.5.1. Les antiépileptiques de première génération

Ces médicaments sont administrés essentiellement par voie orale.

La prise de nourriture en même temps que la prise de certains médicaments peut modifier leur absorption. Par exemple, la prise au cours d'un repas retarde l'absorption de la forme gastro résistante du valproate de sodium.

Au niveau de la distribution plasmatique, le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques est variable d'un antiépileptique à l'autre (par exemple, la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium sont fixés à plus de 80%) mais n'engendre pas de conséquence majeure en termes d'interactions médicamenteuses.

La distribution tissulaire est variable en fonction du degré de liposolubilité de la molécule (qui est maximum pour le phénobarbital).

Les antiépileptiques de première génération diffusent dans tout l'organisme : ils franchissent la barrière hémato-encéphalique, la barrière placentaire et passent dans le lait maternel. Le phénobarbital quant à lui, voit sa demi-vie augmentée chez les personnes ayant une insuffisance hépatique, rénale ou encore chez les personnes âgées. Le métabolisme est essentiellement hépatique et fait intervenir les cytochromes P450 (CYP) pouvant expliquer la survenue, ici aussi, d'interactions médicamenteuses. En effet, certains antiépileptiques peuvent être inducteurs enzymatiques (entraînant une diminution de la concentration de certains médicaments associés) ou inhibiteurs enzymatiques (entraînant une augmentation de la concentration de ces médicaments). L'élimination terminale est quant à elle rénale.

Le tableau suivant résume les propriétés pharmacologiques des antiépileptiques de première génération.

Tableau 8 : Propriétés pharmacocinétiques des antiépileptiques de première génération

DCI	Voie	BD (%)	Liaison protéique (%)	T _{1/2} heures	Tmax heures	Inducteur - Inhibiteur	Métabolisme
PB	orale, injectable	95	45-55	72-144	4-18	inducteur	hépatique
PRM	orale	90-100	20	8-22	6-8	inducteur	donne des métabolites : PB et phényl-éthyl-malondiamide
PHT	orale, injectable	85-90	90	22	4-8	inducteur	hépatique
CBZ	orale	75-80	80	15	4-8	inducteur	hépatique
VPA	orale, injectable	100	90	11-20	3-6	inhibiteur	hépatique
ESM	orale	95-100	0	40-60	3-5	0	hépatique

L'administration des benzodiazépines se fait essentiellement par voies orale et injectable dans les situations d'urgence.

Ces médicaments possèdent une biodisponibilité élevée et une résorption rapide.

Ils sont très liés aux protéines plasmatiques contrairement à la majorité des antiépileptiques de première génération.

Les trois benzodiazépines les plus utilisées en France, à savoir le diazépam, le midazolam et le clonazépam ont un délai d'action très court après leur injection en voie intraveineuse (IV) (moins de 3 minutes). Le lorazépam a, quant à lui, le délai d'action le plus long.

Leur métabolisation est hépatique. Certains comme le diazépam et le clobazam possèdent un métabolite actif, le desméthyldiazépam dont la demi-vie est plus longue que la molécule mère (30 à 150 heures). Son hydroxylation donne un autre métabolite actif, l'oxazépam. Le clorazépate dipotassique est rapidement décarboxylé dans l'estomac pour donner ce même métabolite actif, le desméthyldiazépam, dont la concentration maximale est atteinte en une heure.

Toutes les benzodiazépines sont liposolubles et traversent la barrière hémato encéphalique, la barrière placentaire et passent dans le lait maternel.

Pour la plupart (diazépam, clorazépate dipotassique, lorazépam et clobazam), le métabolisme hépatique diminue chez les personnes âgées et les insuffisants hépatiques, entraînant une augmentation de la demi-vie. La fraction libre augmente également dans ces populations par diminution de la concentration en albumine. Il faut ainsi diminuer les doses chez ces personnes. Pour le lorazépam, il y a une diminution de l'élimination des métabolites chez l'insuffisant rénal. Concernant le diazépam, on observe une augmentation de la demi-vie chez la femme enceinte.

L'élimination des molécules inactives se fait dans les urines.

Tableau 9 : Propriétés pharmacologiques des benzodiazépines

DCI	Voie	BD (%)	Liaison protéique (%)	T _{1/2} (heures)	Tmax (heures)	Métabolisme
NTZ	orale	55-95	85	16-48	2-3	hépatique
DZP*	orale injectable	80-100	95-98	32-47	1 quelques minutes	hépatique → desméthyl diazépam + oxazépam
CLZ	orale injectable	90	97	quelques minutes	1 30min-1	hépatique
CNZ*	orale injectable	80	85	20-60	1-4 quelques minutes	hépatique
LZP	orale	90	93	10-20	0.5-4	hépatique
CLB	orale	87	85	20	2	hépatique → desméthyl diazépam
MDZ	injectable	90	97	1,5-2,5	quelques minutes	hépatique

* : médicaments pouvant être utilisés en intraréctale dans les situations d'urgence

2.5.2. Les antiépileptiques de deuxième génération

Ces médicaments sont essentiellement administrés par voie orale voire injectable.

Leur absorption par l'organisme est rapide (excepté pour le felbamate, la gabapentine et le topiramate) avec une bonne, voire très bonne, biodisponibilité.

Ils sont peu, ou pas du tout, liés aux protéines plasmatiques (sauf pour la tiagabine) permettant ainsi d'éviter les interactions médicamenteuses survenant lors du déplacement des médicaments de leur site de fixation.

Certains antiépileptiques de deuxième génération (lamotrigine, topiramate, prégabaline et zonisamide) ont une absorption modifiée par la prise concomitante de nourriture. D'autres sont liposolubles et traversent la barrière hémato encéphalique et/ou le placenta et passent dans le lait maternel (felbamate, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine, prégabaline).

Certains sont métabolisés au niveau hépatique, d'autres ne le sont pas du tout et sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. L'oxcarbazépine est rapidement métabolisée en un métabolite actif, la mono-hydroxy-derivative (MHD). La fosphénytoïne est quant à elle une pro-drogue de la phénytoïne.

Chez les insuffisants rénaux, certains médicaments voient leur demi-vie augmentée et donc leur élimination diminuée (felbamate, gabapentine, oxcarbazépine, lévétiracétam, prégabaline, zonisamide). Il en est de même chez les insuffisants hépatiques avec la tiagabine et chez les personnes âgées avec l'oxcarbazépine, la gabapentine et la prégabaline. Il est donc nécessaire de diminuer les posologies pour ces personnes.

L'élimination est rénale.

Tableau 10 : Propriétés pharmacologiques des antiépileptiques de deuxième génération

DCI	Voie	Absorption BD (%)	Liaison protéique (%)	T _{1/2} (heures)	Tmax	Métabolisme	Inducteur/ Inhibiteur
VGB	orale	90 – rapide	0	5 – 7	0,7 – 2	peu métabolisé	0
FBM	orale	90 – lente	20 – 25	15 – 23	2 – 6	hépatique	inducteur + inhibiteur
GBP	orale	60 – lente	0	5 – 7	2 – 3	0	0
LTG	orale	100 – rapide	56	22	2,5	hépatique	0
TGB	orale	90 – rapide	96	5 – 9	1 – 2	hépatique	0
TPM	orale	80 – lente	13 – 17	19 – 23	2 – 4	peu métabolisé	inhibiteur
FOS	injectable	85-90	90	22	quelques minutes	hépatique	inducteur
OXC	orale	100 – rapide	40	9	4 – 6	MHD	Inducteur moindre
LEV	orale injectable	95 – rapide	10	6 – 8	1	peu métabolisé	0
PGN	orale	90 – rapide	0	6	1	peu métabolisé	0
ZNS	orale	100 – rapide	40 – 50	60	2 – 5	hépatique	0

2.5.3. Les antiépileptiques de troisième génération

Les antiépileptiques de troisième génération sont administrés par voie orale.

Leur absorption par l'organisme est rapide et la biodisponibilité est plus ou moins importante (Tableau 11).

Certains sont très liés aux protéines plasmatiques telles que le stiripentol, le rufinamide et le pérampanel. D'autres le sont moins (Tableau 11).

La concentration maximale est atteinte relativement rapidement pour tous ces médicaments. Certains voient leur absorption modifiée s'ils sont pris au cours d'un repas. Par exemple, le stiripentol se dégrade vite en milieu acide, il faudra ainsi éviter de le prendre avec un produit laitier, des jus de fruit ou encore des boissons gazeuses.

Le métabolisme est hépatique. L'eslicarbazépine acétate est rapidement métabolisé dans l'organisme en un métabolite principal, l'eslicarbazépine qui est actif.

L'aire sous la courbe et la demi-vie sont augmentées pour le lacosamide et la rétigabine chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques et les personnes âgées.

L'eslicarbazépine voit une diminution de son élimination chez les insuffisants rénaux.

L'élimination est rénale.

Tableau 11 : Propriétés pharmacologiques des antiépileptiques de troisième génération

DCI	Voie	Absorption BD (%)	Liaison protéique (%)	T _{1/2} (h)	Tmax (h)	Métabolisme	Inducteur/ Inhibiteur
STP	orale	rapide	99	4,5- 13	1,5	hépatique	inhibiteur
RFN	orale	60-85	26-34	6-10		hépatique	inducteur
LCM	orale	rapide 100	< 15	13	1-4	hépatique	Inducteur moindre
Eslicarbazépine acétate	orale	rapide 90	< 40	10-20	2-3	eslicarbazépine	inducteur moindre
RTG	orale	rapide 60	80	6-10	0,5-2	hépatique	0
pérampanel	orale	rapide	95	105	rapide	hépatique	0

2.6. Indications

2.6.1. En fonction du type de crise

L'indication d'un antiépileptique peut être fonction du type de crise du patient. Le spectre d'activité du médicament va déterminer son efficacité sur les différentes crises d'épilepsie existantes.

- Un spectre étroit conviendra à un ou plusieurs types définis de crises
 - Crises partielles (carbamazépine, gabapentine, vigabatrin, phénobarbital, tiagabine, primidone, phénytoïne)
 - Absences et contrôle de certaines myoclonies (éthosuximide)
- Un spectre large conviendra à la fois aux crises partielles et aux crises généralisées (valproate de sodium, lamotrigine, benzodiazépines, topiramate).

Tous les antiépileptiques sont efficaces sur les épilepsies partielles à l'exception de l'éthosuximide qui n'est efficace que sur les crises généralisées de type absence. Ces médicaments permettent aussi de lutter contre la généralisation secondaire des crises.

Le tableau 12 résume les données disponibles.

Quelques exemples de médicaments peuvent être développés ci-dessous :

- Le phénobarbital agit sur tous les types de crises sauf les absences qu'il peut aggraver s'il est utilisé à forte dose
- Le valproate de sodium possède un spectre d'action large, lui permettant d'avoir des indications plus étendues. Celui-ci ne provoquera pas d'aggravation de l'épilepsie
- La carbamazépine et la phénytoïne sont utilisées dans les crises partielles, de même que les antiépileptiques plus récents

La vigabatrine est utilisée dans les spasmes infantiles.

Tableau 12 : Utilisation d'antiépileptiques en fonction du type de crise

Molécules	Crise partielle	Crises généralisées			Posologie
		tonico clonique	absence	myoclonique	
PB	+	++ (ainsi que tonique et clonique)	-	+	2-3 mg/j en 1 prise
PRM	+	++ (ainsi que tonique et clonique)	-	+	3-6 cps/j en 2 prises
PHT	++	++ (tonique et atonique)	-	-	<u>adulte</u> : 2-6 mg/kg/j <u>enfant</u> : 3-8 mg/kg/j
CBZ	++	++ (tonique et atonique)	-	-	<u>adulte</u> : 10-15 mg/kg/j <u>enfant</u> : 10-20 mg/kg/j
VPA	++	++	++	+	<u>adulte</u> : 20-30 mg/kg/j <u>enfant</u> : 30 mg/kg/j
ESM	-	-	++	-	<u>adulte</u> : 2g/j max <u>enfant</u> : 1g/j max
VGB	+	-	-	-	2-3 g/j en 1-2 prises
FBM	+ (2° intention)	-	-	-	> 14ans : 600-1200 mg/j (3600 mg/j max en 3-4 prises)
GBP	+	-	-	-	> 12 ans : 900-3600 mg/j en 3 prises
LTG	+ (2° intention)	+	+	-	100-200 mg/j en 1-2 prises
TGB	+	-	-	-	> 12 ans : 5-70 mg/j
TPM	+	+	-	+	100-500 mg/j
FOS	-	+	-	-	> 5 ans : 20 mg/kg/j en IV

OXC	+	-	-	-	<u>adultes</u> : 600-2400 mg/j <u>enfants > 6 ans</u> : 10-46 mg/kg/j
LEV	+	+	-	+	1000-1500 mg/j
PGN	+	-	-	-	150-600 mg/j
ZNS	+	+	+	+	300-500 mg/j
STP	-	-	-	+	50 mg/kg/j en 2-3 prises Syndrome de Dravet
RFN	Syndrome de Lennox Gastaut (épilepsie généralisée sévère de l'enfant cryptogénique ou symptomatique)				200-4800 mg/j en 2-3 prises
LCM	+	-	-	-	> 16 ans : 250-1500 mg/j en 2 prises
Eslicarbazépine acétate	+	-	-	-	400-1200 mg/j
RTG	+	-	-	-	adulte : 300-1200 mg/j
Pérampanel	+	-	-	-	> 12 ans : 4-8 mg/j

+ : le médicament est utilisé pour cette crise

- : le médicament n'est pas utilisé pour cette crise

Les benzodiazépines sont quant à elles utilisées en traitement d'appoint du fait du risque de tolérance lors de leur utilisation au long cours. Elles ont un spectre très large et peuvent ainsi être prescrites dans les états de mal épileptique.

La fosphénytoïne est elle aussi utilisée dans les états de mal épileptique à une posologie de 20 mg/kg par voie intraveineuse [20].

2.6.2. Approche syndromique

Lors d'une approche syndromique, le choix du traitement dépend du syndrome épileptique. Le grand nombre de molécules aujourd'hui présentes sur le marché favorise une analyse syndromique la plus précise possible.

Le tableau 13 reprend les données actuelles.

Ainsi, le valproate de sodium serait le traitement de choix des épilepsies généralisées idiopathiques et partielles. Il serait, de même, le seul médicament que l'on pourrait utiliser lorsqu'il a été impossible de déterminer le type d'épilepsie, et ceci sans crainte de l'aggraver.

Les médicaments à spectre large cités précédemment (la lamotrigine, le topiramate, le lévétiracétam et le zonisamide), pourront être utilisés lors d'un échec de l'utilisation du valproate de sodium.

Tableau 13 : Utilisation d'antiépileptique en fonction du type d'épilepsie

Syndrome épileptique	1° intention	2° intention	3° intention	A éviter
Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysme rolandique	rien	VPA, CLB		CBZ, PB
Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysme occipitaux	VPA, LTG	CBZ		
Epilepsie primaire de lecture	VPA, CBZ			
Syndrome de Kojewnikiv	tout traitement, en association car résistance			
Epilepsie lobaires	CBZ, OXC, LTG, GBP			ESM
Convulsions néo natales familiales bénignes	BZD temporairement			

Convulsions néo natales bénignes	BZD temporairement			
Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance	VPA			
Epilepsie absence de l'enfance	VPA et/ou LTG, ESM	Association avec LTG, ESM, ZNS		CBZ, OXC, PHT, GBP, TGP, VBG, PB à forte dose
Epilepsie absence de l'adolescence	VPA et/ou LTG			
Epilepsie myoclonique juvénile	VPA, LEV	Association avec TPM, ZNS	ESM et/ou BZD	LTG, CBZ, OXC, PHT, GBP, TGB, VGB
Epilepsie à crise Grand Mal du réveil	VPA et/ou LTG			
Syndrome de West	VGB	VPA, BZD, TPM, ZNS		
Syndrome de Lennox Gastaut	VPA, VPA + LTG	BZD, TPM, ZNS, PB à faible dose, RFN	FBM	GBP, CBZ, PHT, PB à forte dose
Epilepsie myoclonique astatique	VPA	VPA + LTG, VPA + LTG + ESM		CBZ, OXC, PHT, GBP, TGB, VGB
Epilepsie absence myoclonique	VPA			
Epilepsie à pointes ondes continues du sommeil lent	CLB, ESM, VPA			CBZ, PHT
Syndrome de Dravet	VPA	CLB, STP, TPM, ZNS		LTG, CBZ
Syndrome de Laudau - Kiffner	CLB			

2.7. Effets indésirables

Tous les médicaments peuvent entraîner des effets indésirables.

Les effets indésirables des antiépileptiques se manifestent plus ou moins fréquemment et ne se produisent pas chez tous les patients mais certains, lorsqu'ils apparaissent, peuvent être graves.

Les effets indésirables décrits les plus communs lors de l'instauration d'un traitement antiépileptique concernent les troubles de coordination, une sédation, des troubles de l'humeur, des céphalées, des troubles de la concentration, des nausées, des vertiges... [21]. Ils sont regroupés dans le tableau 14 ci-dessous.

Certains de ces effets indésirables plus ou moins sévères ont été observés pour la plupart des antiépileptiques.

Leur apparition dépend de divers facteurs tels que la molécule utilisée, la posologie et les caractéristiques propres du patient.

Les effets indésirables les plus graves et communs à la plupart des antiépileptiques sont les suivants :

- Des éruptions cutanées : une étude faite sur 1900 patients traités par quinze antiépileptiques différents a montré que 2,8% présentent une éruption cutanée. Ces personnes étaient pour la plupart sous phénytoïne, carbamazépine ou lamotrigine (contre moins de 1% pour les autres) [22].
- Des atteintes toxidermiques sévères telles que le DRESS syndrome (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse se manifestant par une atteinte cutanée étendue, une atteinte multiviscérale, une fièvre et une éosinophilie) sont plus rares mais aussi plus graves : 1/1000 à 1/10000 patient présente un tel syndrome sous phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine [23]. Ces manifestations surviennent entre trois semaines et trois mois après le début du traitement.
- Des atteintes métaboliques osseuses : des études ont montré que certains traitements antiépileptiques peuvent avoir des effets indésirables sur la minéralisation osseuse et le métabolisme du calcium. Il y a ainsi une diminution

significative de la densité osseuse, une dégradation de la vitamine D et une baisse de l'absorption intestinale de calcium entraînant un risque plus élevé de fracture, par rapport à la population générale [24] chez les personnes sous phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine, oxcarbazépine et clobazam.

- Le risque de comorbidité psychiatrique (anxiété, dépression ou encore idées suicidaires) est majoré lors de la prise d'antiépileptiques.

Tableau 14 : Effets indésirables les plus fréquents pour chaque molécule

Médicaments	Effets indésirables principaux
PB + PRM	<u>Fréquents</u> : sédation chez l'adulte, hyperactivité chez l'enfant <u>Rares</u> : confusion, troubles mnésiques, dépression, anémie
PHT	Hypertrophie gingivale , nausées, vertiges, troubles visuels, confusion, anémie, thrombopénie, granulopénie...
CBZ	<u>Fréquents</u> : réactions cutanées, vertiges, ataxie, somnolence, fatigue, céphalées, troubles visuels, prise de poids, hyponatrémie , nausées, vomissements, leucopénie , bouche sèche <u>Rares</u> : hypertension ou hypotension artérielle, accidents thromboemboliques, hépatite, tremblements
VPA	Hépatotoxicité, prise de poids , sédation, somnolence, confusion
ESM	Troubles digestifs , épisodes psychiatriques (somnolence, céphalées), leucopénie, anémie, éosinophilie, hypersensibilité
VGB	Toxicité oculaire irréversible (rétrécissement du champ visuel), troubles neuro psychiques (somnolence, vertige, dépression...), prise de poids , diminution des transaminases hépatiques
FBM	Aplasia médullaire, insuffisance hépatique grave, troubles digestifs (nausées, vomissements, étourdissements)

GBP	Somnolence, vertiges, troubles de l'équilibre, asthénie, céphalées, nausées, vomissements, troubles visuels, prise de poids
LTG	Eruptions cutanées (entraînant l'arrêt du traitement), prise de poids, troubles visuels, somnolence, céphalées , nausées...
TGB	Vertiges, asthénie, somnolence, céphalées, tremblements
TPM	Troubles cognitifs, paresthésie, céphalées, asthénie, vertige, lithiase urinaire, perte de poids
OXC	<u>Très fréquents</u> : céphalées, somnolence, vertiges, fatigue... <u>Fréquents</u> : hyponatrémie , agitation, confusion, tremblements <u>Peu fréquents</u> : leucopénie, augmentation des transaminases
LEV	Somnolence, asthénie, vertiges, irritabilité
ZNS	<u>Très fréquents</u> : anorexie, agitation, somnolence, vertiges, confusion... <u>Fréquents</u> : insomnie, troubles de l'attention, de l'élocution, nausées, vomissements

Quelques cas particuliers vont maintenant être décrits :

- Le phénobarbital (GARDENAL®)

Cette molécule peut entraîner dans de rares cas une ostéomalacie, un rachitisme ou encore un rhumatisme gardénalique (correspondant au syndrome de l'épaule gelée) imposant un arrêt du traitement immédiat.

Ce dernier syndrome provoque une douleur articulaire au niveau de l'épaule. L'articulation devient chaude, douloureuse et gonflée dans un premier temps puis vient la phase froide où la peau devient froide, lisse, pâle et où l'on observe une rétraction capsulo-ligamentaire correspondant à un enraidissement progressif.

Il en résulte une épaule douloureuse et une limitation de mobilité dans toutes les directions. Le traitement correspond à des séances de kinésithérapie, de thermothérapie

ou balnéothérapie, des infiltrations, des antalgiques et corticoïdes pour calmer la douleur.

- La vigabatrine (SABRIL®)

Cette molécule entraîne une toxicité oculaire pouvant être irréversible. Il est donc nécessaire de faire réaliser un examen ophtalmologique (champ visuel en particulier) tous les 3 à 6 mois et d'interrompre le traitement pour toute anomalie.

- Le felbamate (TALOXIA®)

Dans de très rares cas, le TALOXIA® est susceptible d'entraîner des troubles hématologiques et hépatiques (aplasie médullaire et insuffisance hépatique grave). L'aplasie médullaire (atteinte des cellules de la moelle osseuse) représente l'effet le plus grave et est mortel dans 30% cas. L'incidence est estimée à 1 cas pour 4000 patients, ce qui correspond à une augmentation de 100 fois l'incidence normale.

Il est donc nécessaire de pratiquer une numération de la formule sanguine ainsi qu'un dosage des plaquettes avant le début du traitement et toutes les deux semaines par la suite (pour toute neutropénie ou thrombopénie le traitement doit être arrêté). De même un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine) doit être effectué avant le début du traitement et toutes les deux semaines par la suite.

2.8. Interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est définie lorsque l'administration de plusieurs médicaments conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'un médicament. Certaines de ces interactions médicamenteuses peuvent être graves.

Les plus sérieuses d'entre elles seront présentées et expliquées dans la partie suivante.

Tout d'abord, nous présenterons les interactions médicamenteuses survenant lors d'administration de plusieurs antiépileptiques puis, dans un deuxième temps les interactions médicamenteuses survenant lors de l'administration d'un antiépileptique avec un autre médicament d'une autre classe médicamenteuse.

Le tableau suivant présente les principales interactions médicamenteuses des antiépileptiques entre eux.

Tableau 15 : Interactions médicamenteuses des antiépileptiques entre eux
D'après « Le thésaurus des interactions médicamenteuses 2015 » [26]

	PB/PMR	PHT	CBZ	VPA	ESM	VGB	FBM	GBP	LTG	TGB	TPM	FOS	OXC	LEV	PGN	ZNS	STP	RFN	LCM	RTG	perem	escli
PB/PMR		3	1	4			2			19		3					25				33	1
PHT	3			7		30	6														32	5
CBZ	1	5		11	15		8		9	20	10	5					27				31	
VPA	4	7	11				12		13		14	7						28				11
ESM			15														26					15
VGB		30										30										
FBM	2	6	8	12								29										8
GBP																						
LTG			9	13									16									9
TGB	19		20														21					20
TPM			10	14									22									10
FOS	3		5	7		29															35	5
OXC								16		22												
LEV																						
PGN																						
ZNS																						
STP	25		27		26				21													27
RFN				28		30																34
LCM																						
RTG																						
perem	33	32	31									35						34				
escli	1	5	11	15		8		9	20	10	5						27					

-  Pas d'interaction médicamenteuse
-  Association à prendre en compte
-  Précautions d'emploi
-  Association déconseillée

- **1 : PB/PMR + CBZ** → diminution progressive des concentrations plasmatiques de CBZ
- **2 : PB/PMR + FBM** → diminution de la concentration plasmatique et de l'efficacité du FBM + augmentation de la concentration plasmatique du PB avec un risque de surdosage
- **3 : PB/PMR + PHT** → augmentation de la concentration plasmatique du PB ou diminution de celle de la PHT entraînant un surdosage ou un sous dosage
- **4 : PB/PMR + VPA** → augmentation de la concentration plasmatique de PB par inhibition du métabolisme hépatique + diminution de celle du VPA par augmentation du métabolisme hépatique
- **5 : PHT + CBZ** → diminution réciproque des concentrations plasmatiques par augmentation du métabolisme
- **6 : PHT + FBM** → augmentation de la concentration plasmatique de la PHT avec risque de surdosage par inhibition du métabolisme hépatique
- **7 : PHT + VPA** → variation de la concentration plasmatique de PHT + diminution de la concentration plasmatique de VPA par augmentation du métabolisme hépatique
- **8 : CBZ + FBM** → augmentation de la concentration plasmatique du métabolite actif de la CBZ + diminution de la concentration plasmatique de FBM par augmentation du métabolisme hépatique
- **9 : CBZ + LTG** → augmentation des effets indésirables neurologiques de CBZ
- **10 : CBZ + TPM** → diminution de la concentration du TPM par augmentation du métabolisme hépatique
- **11 : CBZ + VPA** → augmentation de la concentration plasmatique du métabolite actif de CBZ + diminution de la concentration du VPA par augmentation du métabolisme hépatique
- **12 : VPA + FBM** → augmentation de la concentration plasmatique de VPA

- **13 : VPA + LTG** → augmentation du risque de réactions cutanées graves (syndrome de Lyell) + augmentation de la concentration du LTG par diminution du métabolisme hépatique
- **14 : VPA + TPM** → risque augmenté d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie
- **15 : ESM + CBZ** → diminution de la concentration plasmatique d'ESM
- **16 : LTG + OXC** → diminution de la concentration de LTG par augmentation du métabolisme hépatique
- **19, 20, 21 : TGB + inducteurs enzymatiques** → diminution de la concentration de TGB par augmentation du métabolisme hépatique
- **20 : TPM + OXC** → diminution de la concentration plasmatique de TPM par augmentation du métabolisme hépatique
- **25, 26, 27 : STP + inducteurs enzymatiques** → augmentation de la concentration plasmatique des anticonvulsivants
- **28 : RFN + VPA** → augmentation de la concentration du RFN chez les enfants de moins de 30 kg
- **29 : FOS + FBM** → augmentation de la concentration plasmatique de PHT
- **30 : FOS + VGB** → diminution de la concentration plasmatique de PHT
- **31, 32, 33, 34, 35 : perampanel + inducteurs enzymatiques** → diminution de la concentration de perampanel par augmentation du métabolisme hépatique

Il existe de même des interactions entre les antiépileptiques et les autres classes de médicaments. Le tableau suivant résume les interactions déconseillées et contre-indiquées entre un antiépileptique et un médicament d'une autre classe thérapeutique.

Tableau 16 : Interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et les autres classes de médicaments

D'après « Le thésaurus des interactions médicamenteuses 2015 » [27]

	PB/PMR	PHT/FOS	CBZ	VPA	ESM	FBM	LTG	TGB	TPM	OXC	STP	AE* inducteurs
Abiratérone												34
Acide cholique	1											
Antagonistes calciques												35
Aprépitant												36
Atorvastatine											27	
Bocéprévir												37
Cimétidine		4										
Clozapine			10									
Cobicistat												38
Cytotoxiques		5										
Dérivés de l'ergot de seigle											28	
Disulfirame		6										
Dolutégravir												39
Dronédarone												40
Estroprogestatifs contraceptifs							20		24			
Erythromycine			11									
Fentanyl												41
Halofantrine											29	
Ifosfamide	2											
Immunosuppresseurs											30	
Inh protéases boostés par ritonavir*							21					
Inh tyrosine kinases métabolisés*												42
Isoniazide			12									
Lithium			13									
Méfloquine				16								
Millepertuis	3		14		18	19	22	23	25	26		
NACO												43
Nimodipine												44
Pénems				17								
Pimozide											31	
Praziquantel												45
Quinidine											32	
Simvastatine			15								33	
Sulfafurazole		7										
Sulfaméthizole		8										
Sulfaméthoxazole		9										
Telaprevir												46
Téithromycine												47
Ticagrélol												48
Ulipristal												49
Voriconazole												50

*Inh : Inhibiteur

 Association déconseillée

*AE : Antiépileptiques

 Contre-indication

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques présents dans le tableau, correspondent à : la carbamazépine, la fosphénytoïne, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone.

- **1 : PB + acide cholique** → effet antagoniste du phénobarbital
- **2 : PB/PMR + ifosfamide** → risque d'augmentation de la toxicité de l'ifosfamide
- **3 : PB + millepertuis** → diminution des concentrations de phénobarbital ainsi que de son efficacité
- **4 : PHT/FOS + cimétidine** → pour des doses de cimétidine > 800 mg/jr, la concentration en PHT/FOS est augmentée avec un risque de surdosage
- **5 : PHT/FOS + cytotoxiques** → risque de convulsions par diminution de l'absorption de PHT/FOS ou risque d'augmentation de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique
- **6 : PHT/FOS + disulfirame** → augmentation importante des concentrations en PHT/FOS avec risque de surdosage
- **7 : PHT/FOS + sulfafurazole** → augmentation importante des concentrations en PHT/FOS entraînant une toxicité
- **8 : PHT/FOS + sulfaméthizole** → augmentation importante des concentrations en PHT/FOS entraînant une toxicité
- **9 : PHT/FOS + sulfaméthoxazole** → augmentation importante des concentrations en PHT/FOS entraînant une toxicité
- **10 : CBZ + clozapine** → augmentation du risque de survenue d'effets hématologiques graves
- **11 : CBZ + érythromycine** → augmentation des concentrations de carbamazépine avec risque de surdosage
- **12 : CBZ + isoniazide** → augmentation des concentrations de carbamazépine avec risque de surdosage
- **13 : CBZ + lithium** → risque de neurotoxicité

- **14 : CBZ + millepertuis** → diminution des concentrations de carbamazépine avec perte de son efficacité
- **15 : CBZ + simvastatine** → diminution des concentrations de carbamazépine avec perte de son efficacité
- **16 : VPA + méfloquine** → risque de survenue de crises d'épilepsie par augmentation du métabolisme du VPA et effet proconvulsivant de la méfloquine
- **17 : VPA + pénems** → risque de survenue de crises par diminution des concentrations de valproate de sodium
- **18 : ESM + millepertuis** → diminution des concentrations d'ESM et de son efficacité
- **19 : FBM + millepertuis** → diminution des concentrations de FBM et de son efficacité
- **20 : LTG + estroprogestatifs contraceptifs** → diminution des concentrations de LTG et de son efficacité
- **21 : LTG + inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir** → diminution des concentrations de LTG et de son efficacité
- **22 : LTG + millepertuis** → diminution des concentrations de LTG et de son efficacité
- **23 : TGB + millepertuis** → diminution des concentrations de TGB et de son efficacité
- **24 : TPM + estroprogestatifs contraceptifs** → pour une dose de TPM > 200 mg/jr, il existe un risque de diminuer l'efficacité de la contraception
- **25 : TPM + millepertuis** → diminution des concentrations de TPM et de son efficacité
- **26 : OXC + millepertuis** → diminution des concentrations d'OXC et de son efficacité
- **27, 33 : STP + atorvastatine, simvastatine** → augmentation du risque de survenue d'effets indésirables (rhabdomyolyse)

- **28 : STP + dérivés de l'ergot de seigle** → ergotisme
- **29, 31, 32 : STP + halofantrine, pimozide, quinidine** → augmentation du risque de survenue de torsades de pointes
- **30 : STP + immunosuppresseurs** → augmentation des concentrations sanguines d'immunosuppresseurs
- **34 à 49** → l'antiépileptique inducteur enzymatique entraîne une diminution des concentrations du médicament associé et ainsi diminue son efficacité
- **50 : AE inducteur + voriconazole** →
 - L'association CBZ ou PB ou PMR et voriconazole constitue une contre-indication. L'antiépileptique entraîne une diminution des concentrations de voriconazole et diminue son efficacité
 - L'association PHT ou FOS et voriconazole constitue une association déconseillée. L'antiépileptique entraîne une diminution des concentrations de voriconazole et diminue son efficacité

2.9. Les nouvelles molécules en cours de développement

De nouvelles molécules ont été récemment mises sur le marché ou sont en cours de développement. Elles ont pour but :

- Une amélioration de l'efficacité du traitement en association avec les anciens antiépileptiques.
- Une amélioration des modalités d'administration.

2.9.1. Le ganaxolone

Cette molécule est actuellement en phase III d'essai clinique.

Une étude en double aveugle versus placebo a prouvé une diminution significative de la fréquence hebdomadaire des crises dès la première semaine d'utilisation et une bonne

tolérance de la molécule chez des patients adultes présentant des crises partielles non contrôlées avec un maximum de trois antiépileptiques (le plus souvent : lamotrigine, lévétiracétam, carbamazépine et topiramate) [28]. Les effets indésirables les plus fréquents (chez 5% des sujets) sont des vertiges, une fatigue, de la somnolence, des maux de tête, des chutes...

Cette molécule est un analogue synthétique de l'allopregnanolone (neurostéroïde produit dans le système nerveux central qui module le neurotransmetteur GABA). Elle possède les mêmes effets que l'allopregnanolone sans les effets des stéroïdes.

2.9.2. Le brivaracétam

Cette molécule est actuellement en phase III d'essai clinique afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance.

Les études précédentes réalisées en double aveugle versus placebo ont montré une diminution significative de la fréquence des crises et une bonne tolérance de la molécule chez des adultes de 16 à 70 ans présentant des crises partielles non suffisamment contrôlées par un ou deux antiépileptiques [29]. Les effets indésirables les plus fréquents sont légers : somnolence, vertiges, fatigue, maux de tête.

Cette molécule est un analogue du lévétiracétam et possède une affinité dix fois supérieure pour la protéine 2A des vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs afin de les libérer. Il entraîne aussi une inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants.

2.9.3. Le sélétracétam

Le sélétracétam est un autre analogue du lévétiracétam et est en attente d'une phase III. Lors des différentes phases de l'essai clinique, il a été montré qu'il supprimerait une épilepsie acquise ou génétique. Il a aussi été prouvé qu'il possède une haute tolérance chez l'animal. Il est fortement et rapidement absorbé et possède une faible liaison aux

protéines plasmatiques permettant ainsi une diminution du risque d'interactions médicamenteuses.

Lors de l'administration du sélétracétam chez des volontaires sains, des effets indésirables légers à modérés sont apparus tout en disparaissant dans les 24 heures [30] [31].

2.9.4. Le carisbamate

Ce nouvel antiépileptique est en cours d'évaluation clinique afin de prouver son efficacité, sa sécurité et sa tolérance à long terme dans les crises partielles et en association avec des traitements déjà sur le marché [32].

Il réduirait la transmission glutamatergique.

L'effet indésirable le plus souvent rencontré à ce jour est la présence de vertiges [33].

2.9.5. Le fluorofelbamate

Ce médicament est actuellement en phase I. C'est un analogue du felbamate.

Il a été développé in vitro afin de conserver le large spectre d'activité du felbamate tout en évitant sa forte toxicité par production d'un métabolite actif.

Il réduirait la gravité de l'épilepsie chronique et la fréquence des crises [34] [32].

2.9.6. La losigamone

La losigamone a été conçue pour être utilisée en association avec les autres traitements antiépileptiques dans le traitement des crises partielles réfractaires de l'adulte.

Les études ont prouvé une efficacité satisfaisante et une bonne tolérance.

Il n'a pas été montré de risque tératogène chez l'animal.

Le seul effet indésirable rencontré à ce jour est la survenue d'étourdissements [32] [35].

2.9.7. Le midazolam intranasal

Le midazolam intranasal est destiné à une population pédiatrique. C'est une benzodiazépine dont le mécanisme d'action est commun aux autres benzodiazépines : c'est un ligand allostérique du récepteur GABA_A entraînant une augmentation de la fréquence d'ouverture des canaux chlore et un renforcement de l'inhibition du GABA.

Cette voie intranasale est utilisée car elle présente l'avantage de posséder une circulation sanguine riche permettant ainsi une pénétration rapide dans le système nerveux central et évitant l'utilisation de la voie intraveineuse.

Une étude a été effectuée sur des enfants possédant des crises généralisées durant plus de dix minutes chez lesquels le midazolam intranasal a été administré. Les résultats ont prouvé que cette administration a permis l'arrêt des crises chez tous les enfants en environ 3 minutes et à éviter le renouvellement de la crise dans l'heure qui a suivi [36].

2.9.8. Le diazépam en auto injection

Cette molécule en auto injection est actuellement en phase III d'essai clinique afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance. C'est une benzodiazépine dont le mécanisme d'action est commun aux autres benzodiazépines.

Elle est utilisée en intramusculaire pour traiter les crises aiguës répétitives.

Une étude a été effectuée en double aveugle versus placebo chez des patients prenant un antiépileptique depuis longtemps et nécessitant une intervention médicale afin de contrôler ces crises.

Le diazépam en auto injection a ainsi montré une efficacité supérieure significative par rapport au placebo dans l'élimination de la crise et la prévention de la prochaine (moins de crises dans les 12 heures après la prise). De même, il a été très bien toléré par les patients [37].

2.10. Conduite du traitement

Avant toute mise en place de traitement, il est nécessaire de connaître le diagnostic précis de l'épilepsie ou du syndrome épileptique. Le choix sera ensuite guidé par la connaissance des différents médicaments disponibles et par l'évaluation du risque de survenue d'une crise vis-à-vis des effets indésirables des médicaments.

2.10.1. Quand débuter le traitement ?

Le traitement est débuté seulement lorsque les crises sont certaines et le type d'épilepsie diagnostiqué. Il est nécessaire pour cela de posséder une documentation précise sur le plan clinique et électro-encéphalographique.

Un traitement antiépileptique dit « d'épreuve », lorsque le diagnostic d'épilepsie n'est pas certain, n'est quasiment jamais justifié. Il est plus utile de temporiser et réévaluer le problème à distance.

De même un traitement « de couverture » (pour éviter les crises) se justifie seulement si la crise représente un danger ou après certaines interventions neuro chirurgicales [38].

Le traitement médicamenteux, lors d'une première crise, n'est pas systématique. Celle-ci peut en effet être une crise isolée trouvant son origine dans un contexte particulier qu'il sera nécessaire de définir. En revanche, si la crise se classe dans un syndrome épileptique particulier, les crises récidivantes sont quasiment certaines et le traitement est alors débuté immédiatement [38] [11].

Après deux ou plusieurs crises, on parle par définition d'épilepsie. Ces crises ont une tendance élevée à la récurrence. Un traitement antiépileptique est donc nécessaire [38].

2.10.2. Comment débuter le traitement ?

Tout traitement antiépileptique débute par une monothérapie.

Le choix du médicament se fait en fonction :

- Du type d'épilepsie, de crise ou de syndrome épileptique.
- Du profil d'activité du médicament.
- De ses effets indésirables.
- De sa tolérance au long cours.
- De la réponse du patient au traitement.
- Des conditions socio-économiques du patient en raison du coût variable des différentes molécules.
- Des facteurs socio-culturels et éducatifs du patient afin d'obtenir une bonne observance [11].

Une fois le choix du traitement fait, la posologie est déterminée en fonction de l'âge : chez l'enfant la dose est calculée en fonction du poids, chez la personne âgée il est nécessaire de diminuer les doses.

L'instauration du traitement est faite de façon progressive par paliers pour éviter les effets sédatifs [38].

Si un échec de cette monothérapie survient, il peut être dû à une insuffisance de dose ou à une inefficacité de la molécule choisie. Dans le premier cas, il est nécessaire de faire un contrôle du taux plasmatique de la molécule puis d'ajuster la posologie. Dans le deuxième cas, il est nécessaire de changer de molécule.

Si aucune de ces deux méthodes fonctionnent, il s'agit d'associer deux médicaments pour en faire une bithérapie et de l'adapter en fonction de la réponse du patient [11].

Enfin en cas d'échec de plusieurs bithérapies, une trithérapie peut être envisagée même si elle a peu de chances de contrôler l'épilepsie. En effet, il y a plus de risques de voir survenir des effets toxiques additifs, des interactions médicamenteuses ou des erreurs de posologies.

Dans ce cas, le patient doit être réévalué en centre spécialisé afin de revoir son diagnostic et la classification de ses crises pour réajuster le traitement médicamenteux ou envisager le traitement chirurgical [11].

2.11. Suivi thérapeutique pharmacologique

Afin de surveiller l'efficacité du médicament (disparition des crises), de diminuer la toxicité des traitements au long cours, de connaître la dose efficace du médicament, il est possible d'effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique reposant sur le dosage plasmatique des antiépileptiques.

Ce dosage se fait le matin avant l'administration du médicament et au moins douze heures après la dernière prise de la veille. Celui-ci correspond alors au taux le plus bas du nyctémère, appelé communément « taux résiduel ». L'horaire de prélèvement est important pour les antiépileptiques de $\frac{1}{2}$ vie courte.

En revanche pour les antiépileptiques de moyenne et longue $\frac{1}{2}$ vie ainsi que pour les formes à libération prolongée, le moment de prélèvement est moins important, dès lors que l'état stable des concentrations est atteint.

Enfin, pour certains médicaments, le dosage peut concerner la molécule principale mais aussi son métabolite le plus important (exemple : le clobazam a une $\frac{1}{2}$ vie courte alors que son métabolite le N-desméthylclobazam possède une $\frac{1}{2}$ vie longue et circule à des concentrations dix fois supérieures à celles du produit parent) [39].

Le dosage plasmatique à intervalle régulier n'est pas obligatoire.

Il est surtout demandé en début de traitement, quelques semaines après la mise en route puis de façon ponctuelle afin d'adapter les doses lorsqu'il y a :

- Présence d'effets indésirables dose-dépendants réels ou suspectés
- Prescription ou co-prescription de phénytoïne (due à sa pharmacocinétique particulière)
- Une insuffisance rénale ou hépatique entraînant un ralentissement de la métabolisation des antiépileptiques et donc un surdosage

- Une grossesse [11]

Les antiépileptiques ont une pharmacocinétique sensible au sexe, à l'âge, au volume de distribution, à l'activité métabolique, à la capacité d'élimination du patient, aux traitements associés, à la physiopathologie (stress, infection...) ou encore à l'instauration d'un nouveau traitement [40]. Ces multiples facteurs de variabilité intra et interindividuels amènent à la notion de concentration plasmatique individuelle de référence.

Elle est définie comme étant le taux sanguin à l'équilibre mesuré après cinq $\frac{1}{2}$ vies d'élimination pour un patient donné et un traitement donné, administré dans des conditions optimales d'adhésion.

Elle permet d'échapper aux limites rencontrées lors du dosage sanguin des antiépileptiques.

Ainsi, chez un même patient et dès l'instauration d'un nouveau médicament antiépileptique, la concentration sérique de référence est mesurée et permet ensuite des comparaisons avec les dosages ultérieurs, établis dans les mêmes conditions [40].

2.12. Autres modalités de suivi

- L'EEG de contrôle

Cet examen s'effectue 4 à 6 semaines après le début du traitement puis environ une fois par an. Chez l'enfant, il s'agit d'effectuer un enregistrement de sommeil de sieste.

En revanche, il sera fait de façon plus régulière si le nombre de crises d'épilepsie augmente ou si de nouvelles crises apparaissent [1].

- Les paramètres biologiques

Ces paramètres ne sont pas mesurés systématiquement, mais principalement lorsque le patient ressent de la fatigue, une somnolence, des étourdissements, des nausées ou encore des troubles de la concentration.

Il est par exemple possible de surveiller :

- La numération de la formule sanguine pour la phénytoïne, la carbamazépine ou encore l'éthosuximide
- La natrémie pour la carbamazépine, l'oxcarbazépine
- Le bilan hépatique (ASAT, ALAT) pour le valproate de sodium, la vigabatrine et le felbamate
- La calcémie, calciurie, phosphorémie et/ou uricémie en fonction du type de lithiase urinaire pour le topiramate.

Pour finir, il est aussi possible d'apprécier l'observance du patient grâce à certaines de ces méthodes. Les méthodes peuvent être directes et utiliser des marqueurs biologiques comme témoin ou encore indirectes et utiliser d'autres indicateurs, la plupart du temps subjectifs de la consommation d'antiépileptiques.

Les méthodes directes correspondent :

- Au dosage sanguin des antiépileptiques de même que précédemment.
- A la concentration sérique individuelle de référence. Nous avons donc vu qu'il est possible de comparer les résultats avec la concentration de référence. Ainsi, si le taux sanguin dépasse l'intervalle de variabilité intra-individuelle admis, propre à chaque antiépileptique, la conclusion correspond à une mauvaise observance du patient.
- A la recherche d'antiépileptique sur les cheveux ou dans la salive. Cette méthode permet juste de vérifier la prise régulière du traitement mais n'est cependant pas assez précise pour l'instant.

Les méthodes indirectes correspondent :

- Au MEMS (monitoring des événements de prises médicamenteuses). Cette méthode est en fait un pilulier électronique comptabilisant chaque ouverture de

pilulier et donc de « prise d'antiépileptique ». Cependant une limite existe : l'ouverture du pilulier, ne veut pas forcément dire prise du médicament.

- A un questionnement du patient concernant sa prise de médicament.
- A un relevé de prescription fourni par les caisses d'Assurance Maladie. Là encore, la délivrance de l'antiépileptique, ne veut pas dire prise [40].

2.13. Evolution de l'épilepsie sous traitement

Après la mise en route du traitement antiépileptique, l'épilepsie peut évoluer en trois types :

- L'épilepsie pharmaco-sensible est définie par la présence de crises contrôlées après le début du traitement. L'EEG ne montre alors plus d'anomalie. La rémission est permanente (les patients peuvent ainsi arrêter le traitement dans les dix ans après l'apparition de la maladie) et concerne environ 40% des patients présentant certaines épilepsies partielles non idiopathiques de l'adulte ou certaines épilepsies absences de l'enfant [1] [11].
- L'épilepsie pharmacodépendante est définie par la présence de crises contrôlées par le traitement mais qui récidivent en cas d'arrêt ou de manque de sommeil... Les médicaments sont alors pris pendant longtemps voire toute la vie. Ce type d'épilepsie concerne surtout l'épilepsie myoclonique juvénile ainsi que certaines épilepsies partielles non idiopathiques et se présentent chez environ 10 à 20% des patients [1] [11].
- L'épilepsie pharmaco-résistante est une épilepsie sévère et possède une résistance relative ou absolue au traitement. Elle se définit par la persistance des crises après au moins deux ans de traitement avec plusieurs essais médicamenteux (utilisation d'au moins trois antiépileptiques dont deux majeurs). Dans ce cas, le traitement permet seulement d'éviter les crises sévères et les états de mal épileptique. Elle concerne environ 20% des patients [1] [11] [42].

2.14. La substitution par les génériques

La discussion entre la délivrance du médicament princeps ou du médicament générique existe depuis quelques années et entraîne toujours des avis différents.

En effet, les traitements antiépileptiques ont une pharmacocinétique compliquée et possèdent un index thérapeutique étroit. De plus, les effets anticonvulsivants résultent de divers mécanismes et rendent plus difficile le choix de la substitution.

Pour qu'un générique soit autorisé sur le marché, il doit posséder la même composition qualitative et quantitative de principe actif ainsi que la même forme pharmaceutique que le princeps. Ils doivent ainsi être tous les deux bioéquivalents. En revanche, l'apparence, la couleur, la quantité et la nature des excipients peuvent varier.

Plusieurs études ont été réalisées afin de prouver ou non une éventuelle diminution d'efficacité des génériques par rapport aux princeps.

En effet, une étude a questionné plusieurs médecins après la substitution d'un princeps par un générique chez des personnes dont l'épilepsie était bien contrôlée. Plusieurs d'entre eux ont constaté soit une augmentation ou une réapparition des crises, soit une augmentation des effets indésirables [43].

Aux Etats-Unis, une étude similaire a été effectuée et a rapporté une cinquantaine de cas de patients ayant vu une augmentation de crises ou la réapparition de crises après la substitution de leur traitement habituel par un générique. Les médicaments génériques concernés sont : la phénytoïne avec 15 cas, le valproate de sodium avec 14 cas, la carbamazépine avec 7 cas, la gabapentine avec 8 cas et le zonisamide avec 8 cas. Enfin, la concentration plasmatique en antiépileptique a été mesurée avant et après substitution chez 26 personnes : 21 ont vu leur taux plasmatique diminuer durant l'épisode de crise suivant la substitution [44].

Cependant, d'autres études ont conclu à une absence de relation entre la substitution et la réapparition des crises.

Une étude avec la lamotrigine a été effectuée chez des personnes épileptiques. La concentration plasmatique de lamotrigine a été mesurée avant et après la modification du traitement habituel. Il a été conclu qu'il n'y a pas de modification de la concentration plasmatique lorsque l'on passe du princeps au générique et inversement. De plus, il n'y a pas été montré une différence d'efficacité entre les deux spécialités [45].

Enfin, une étude a été rendue publique en 2008 par l'Afssaps (aujourd'hui ANSM), concernant l'évaluation des effets de la substitution des antiépileptiques. Elle a été accompagnée par une enquête nationale de pharmacovigilance réalisée sur la période du 31 octobre 2000 au 30 septembre 2007. La conclusion de ces études est qu'il n'est pas possible d'affirmer avec certitude la responsabilité des génériques dans la survenue des crises après une substitution. En effet, les données ne permettent pas d'affirmer à la fois une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie, et un défaut de bioéquivalence entre le princeps et le générique. L'Afssaps (ANSM) en a déduit que l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques d'antiépileptiques n'étaient pas remises en cause [46]. Elle rappelle que le dialogue entre le prescripteur et le patient est indispensable afin de mieux faire comprendre la place des médicaments génériques aux patients.

En résumé, les études donnant donc des avis différents sur la question, il est conseillé de garder le même médicament (princeps ou générique) tout au long du traitement. Lors d'une mise en route de traitement, le médecin peut prescrire un générique mais il est conseillé de garder toujours le même laboratoire. Enfin, s'il le juge nécessaire, il peut inscrire la mention « non substituable » sur l'ordonnance.

2.15. Le traitement chirurgical

Avant de décider d'une chirurgie, il est important de sélectionner les patients chez qui celle-ci sera le plus bénéfique.

Le traitement chirurgical est indiqué seulement dans quelques épilepsies partielles et plus rarement dans les épilepsies généralisées mais toutes pharmacorésistantes.

Il peut être effectué à tout âge avec tout de même une moindre utilisation chez les enfants de moins de 1 an et chez les personnes de plus de 75 ans du fait d'un risque plus élevé de complications [47].

Il permet une diminution de la sévérité des crises ou une élimination totale de celles-ci chez des personnes dont les crises sont très fréquentes et assez graves pour dégrader la qualité de vie.

La chirurgie a prouvé une grande efficacité chez les personnes présentant une épilepsie temporale secondaire à une sclérose hippocampique. Cependant, elle est beaucoup moins efficace chez les personnes souffrant d'épilepsie extra-temporale et non lésionnelle du fait d'une plus grande difficulté à localiser le foyer épileptogène [48].

2.15.1. Bilan préchirurgical

Le bilan pré-chirurgical a pour but principal d'identifier le foyer épileptogène et les relations de celui-ci avec les zones adjacentes telles que les centres du langage ou encore le cortex moteur. Pour cela, plusieurs examens sont nécessaires :

- L'enregistrement électroencéphalographique de longue durée (24h/24, 7 jours/7) permet de confirmer la nature des manifestations épileptiques, indique la nature partielle de l'épilepsie et donne une idée de la localisation du foyer épileptogène.
- Les examens d'imagerie structurale et fonctionnelle
 - L'IRM de haute résolution en coupes millimétriques permet la détection de lésions telles que des tumeurs bénignes de type malformative ou encore des cavernomes (anomalie de certains vaisseaux sanguins du cerveau qui se dilatent de façon anormale).
 - La scintigraphie PET-scan permet d'évaluer la métabolisation cérébrale. Elle met en évidence une zone en hypométabolisme qui est souvent associée à un foyer épileptogène.
 - Le SPECT ictal et interictal permet d'évaluer les perfusions cérébrales. Dans cette méthode, le technétium radio-marqué est utilisé afin d'étudier

le débit cérébral local en recherchant une zone hypervascularisée associée à un foyer épileptogène [47].

- L'IRM fonctionnelle triggée par l'EEG est une technique non invasive permettant de détecter les changements hémodynamiques liés aux changements d'activité neuronale, et couplée à une analyse EEG afin de déterminer avec le plus de précision possible la localisation du foyer épileptogène [48].

Le deuxième but de ce bilan préchirurgical est l'évaluation du risque de déficit neurologique post opératoire, avec là encore plusieurs examens disponibles :

- L'examen neuropsychologique évalue les différentes activités cognitives et leurs perturbations éventuelles. Il met ainsi en évidence un dysfonctionnement cérébral lié au foyer épileptogène et aggravé si l'opération a lieu.
- Le test de Wada correspond à une injection d'un anesthésique d'action rapide dans une carotide, ayant pour effet de mettre en sommeil certaines structures latérales au foyer épileptogène afin de s'assurer que celles-ci sont capables de fonctionner seules après une potentielle exérèse du foyer épileptogène. Un test de mémoire est réalisé pendant la durée de l'anesthésie [49].
- Une IRM fonctionnelle du langage et de la mémoire est réalisée.

Le bilan préchirurgical comprend aussi une évaluation du profil psychologique du patient et une évaluation du bénéfice psychologique et socio professionnel attendu [11].

Une fois le bilan préchirurgical effectué, deux types de chirurgie sont mis à disposition : la chirurgie palliative et la chirurgie curative.

2.15.2. La chirurgie palliative

La chirurgie palliative est définie comme une chirurgie où l'on renonce à une ablation totale du foyer épileptogène. Elle permet seulement une diminution de la sévérité des crises.

Elle est indiquée dans plusieurs cas :

- Lorsque la zone épileptogène se trouve dans une région motrice, visuelle ou du langage et risque d'entraîner un déficit neurologique post opératoire.
- Si la résection entraîne des déficits cognitifs.

Plusieurs méthodes sont alors disponibles :

- La stimulation du nerf vague correspond à l'implantation d'une électrode autour de celui-ci, laquelle envoie des impulsions afin de le stimuler. Cependant le mécanisme est encore mal connu.
- Les transections sous piales multiples limitent la propagation des crises depuis le foyer épileptogène. Elles consistent en plusieurs incisions du cortex perpendiculaire à sa surface afin d'interrompre des connexions horizontales du cortex responsables de la propagation des crises.
- La callostomie permet de diminuer les crises généralisées. Elle consiste en une section d'une partie du corps calleux afin de diminuer leur diffusion.
- La stimulation de noyaux cérébraux profonds (noyaux thalamiques antérieurs ou paramédians, sous thalamiques), grâce à des électrodes, permet de bloquer la propagation profonde des crises.
- La stimulation directe du foyer épileptogène se fait grâce à des électrodes [50].

2.15.3. La chirurgie curative

La chirurgie curative est définie comme la résection de la zone responsable des crises et permet une élimination totale des crises.

Plusieurs méthodes sont disponibles :

- La lésionectomie correspond à la résection d'une lésion cérébrale
- La cortectomie correspond à une résection corticale
- La résection lobaire ou multilobaire (lobectomie) correspond à la résection d'un lobe complet ou de plusieurs en cas de lésions étendues.

L'hémisphérectomie correspond à la résection anatomique d'un hémisphère. Cependant cette méthode est de plus en plus supplantée par l'hémisphérotomie correspondant à la déconnexion de l'hémisphère utilisée dans les épilepsies touchant la majeure partie d'un hémisphère [51].

3. Vivre avec l'épilepsie et conseils pratiques

3.1. Que faire face à une crise d'épilepsie ?

Face au caractère imprévisible de survenue des crises d'épilepsie, il est important que l'entourage du patient, ainsi que les professionnels de santé, sachent quelle conduite adopter face à une crise.

Plusieurs cas peuvent être décrits :

- Cas d'une crise sans convulsion

Le patient présente un regard vague, une confusion, une absence de réaction ainsi que des mouvements désordonnés. Il est conseillé de :

- Rester avec la personne durant toute la durée de la crise
- Eloigner les objets dangereux
- Ne pas immobiliser la personne
- Eloigner la personne des dangers représentant un risque de blessure (escalier, objets pointus, tranchants...)
- Après la crise, rester aux côtés de la personne jusqu'à ce qu'elle prenne complètement conscience de son environnement.

- Cas d'une crise avec convulsion

Il est conseillé de :

- Noter le début de la crise et sa durée
- Rester avec la personne durant toute la crise
- Allonger la personne sur le sol, un lit, un divan...
- Eloigner les objets dangereux (petits meubles, objets pointus, tranchants...), retirer les objets dangereux des mains, enlever les lunettes, l'éloigner du danger en la tirant par le torse (feu, escalier...)
- Positionner un coussin sous la tête

- Desserrer les vêtements afin de faciliter la respiration
- Tourner la personne sur le côté le temps de la crise afin de libérer les voies respiratoires [52]

En revanche, certaines attitudes sont déconseillées. En effet, il ne faut pas :

- S'agiter, paniquer
- Essayer de stopper la crise
- Essayer d'asseoir la personne durant la crise
- Essayer d'immobiliser les bras ou les jambes durant la crise : les risques de blessure sont plus importants
- Essayer de réanimer la personne pendant la crise
- Eloigner la personne des dangers en tirant sur les bras : risque de luxation de l'épaule
- Mettre quelque chose dans la bouche ou desserrer les dents : risque de casser les dents
- Laisser seule une personne pendant une crise
- Réveiller une personne pendant la phase de sommeil qui suit la crise ou lui donner à boire dès son réveil : risque de fausse route [53].

Enfin, il est conseillé d'appeler les secours seulement si :

- Il y a une cyanose de la peau
- La respiration est difficile durant la crise
- La crise dure plus de 5 minutes
- La personne ne reprend pas connaissance ou que sa respiration est difficile après la fin de la crise
- Une deuxième crise survient sans retour à la normale après la première

- C'est une première crise, la personne est blessée, enceinte ou diabétique [52] [53].

3.2. Vie quotidienne

3.2.1. L'hygiène de vie

Afin de conserver une bonne qualité de vie, il est nécessaire que le patient épileptique conserve une bonne hygiène de vie.

Celle-ci passe tout d'abord par le respect des heures de sommeil afin de diminuer le risque de survenue de crise. Les heures de sommeil doivent ainsi être les plus régulières possibles. Si le patient doit se lever plus tôt, il est conseillé qu'il se couche plus tôt qu'habituellement, la veille. De même s'il doit sortir tard, il est préférable qu'il le fasse lors de week-end ou de vacances afin de pouvoir récupérer le lendemain.

Les adolescents, ayant une plus grande capacité d'adaptation aux variations des horaires de sommeil, peuvent avoir un respect moins contraignant des heures de coucher. En revanche, les adultes devront respecter des horaires plus stricts, du fait de leur moins grande capacité d'adaptation.

Le traitement antiépileptique doit être pris à heures régulières afin d'éviter les oublis et la survenue de nouvelles crises. Ces horaires d'administration peuvent être assouplis à condition de tenir compte de la pharmacocinétique ($T_{1/2}$) ainsi que la pharmacodynamie des médicaments. Les médicaments à demi-vie longue sont administrés en une prise alors que ceux à demi-vie courtes sont administrés en deux à trois prises, réparties dans la journée. De même, certains doivent être pris en dehors des repas afin d'éviter une diminution de leur efficacité. Le tableau suivant, précise les moments de prise des antiépileptiques ainsi que leur répartition dans la journée.

En cas d'oubli de prise du médicament, si cet oubli est inférieur à deux heures (par rapport à l'horaire habituel), le traitement peut être pris et continué normalement. En revanche, si l'oubli est supérieur à deux heures, il est conseillé de sauter la prise oubliée, de prendre la quantité suivante normalement et à l'heure initialement prévue, et de ne surtout pas doubler la dose.

Tableau 17 : Moment des prises des antiépileptiques et répartition dans la journée

1 prise/jour		2 prises/jour		3 prises/jour	
Pendant les repas	En dehors des repas	Pendant les repas	En dehors des repas	Pendant les repas	En dehors des repas
ESM	ZNS	GBP	VGB	TGB	PGN
		VPA	LTG	RFN	STP
PHT		PB (chez l'enfant)	TPM		
PB chez l'adulte (au coucher)				FBM	
		OXC		RTG	
		LEV			
		LCM			
		PRM			

Un régime particulier n'est pas nécessaire chez les patients épileptiques. Le café, le tabac ou encore l'alcool, pris à faibles doses et de façon occasionnelle, ne sont pas déclencheurs de crises. En revanche, pris régulièrement ou à fortes doses, ils entraînent et aggravent les crises.

Afin de prévenir les risques de traumatismes en cas de chutes, de brûlures (plaques de cuisson, fers à repasser, projections de liquides chauds...), il est possible d'installer du mobilier sans arêtes, un système de sécurité pour l'arrivée d'eau chaude, des protections pour les plaques de cuisson. Il est également conseillé d'éviter les lits superposés, les mezzanines, de fermer les portes à clé. Les activités potentiellement « dangereuses » (jardinage, bricolage) ne doivent pas être effectuées en cas de fatigue ou seul.

Enfin, lors d'utilisation d'écrans (télévision, jeux vidéo...), et si l'épilepsie est photosensible, la pièce doit être bien éclairée, et le patient doit se trouver à une distance suffisante de ceux-ci [11] [1].

Nous avons vu précédemment que la survenue de certains effets indésirables est plus ou moins fréquente.

Il est possible pour le pharmacien de donner quelques conseils permettant aux patients d'en éviter certains ou de mieux vivre avec quand ils ne peuvent pas être évités.

Lorsque des nausées ou des vomissements apparaissent, il est conseillé de prendre le médicament pendant les repas, si cela est possible.

Pour la sécheresse de la bouche, il est possible de conseiller au patient de boire régulièrement, de sucer un glaçon ou de mâcher une gomme sans sucre afin de favoriser la fabrication de salive.

Lorsque des troubles de la vue, des vertiges ou des étourdissements apparaissent, il est conseillé de surveiller sa tension artérielle et d'éviter de conduire.

Enfin, si la personne observe une prise de poids, il est conseillé de surveiller son alimentation, d'éviter les sucreries, de diminuer les graisses et de pratiquer une activité physique régulière.

3.2.2. Le sport

L'épilepsie n'est pas une contre-indication à la pratique sportive.

Au contraire, les crises survenant lors d'une activité physique sont rares. La pratique régulière d'un sport améliorerait même l'épilepsie.

Des études ont aussi démontré que le sport aurait des effets neuroprotecteurs et antiépileptogènes. Il permettrait de mieux contrôler les crises en rehaussant le seuil d'excitabilité des neurones.

De plus, la mise en place d'un programme adapté permet de diminuer les comorbidités de l'épilepsie : diminution du stress et de l'anxiété et par conséquent diminution du risque de dépression ; diminution de l'obésité et régulation de la densité osseuse (laquelle peut être diminuée par la prise de certains médicaments). Ce programme permet de même, une amélioration de la qualité de vie, une sensation de bien-être, une

intégration sociale favorisée et une meilleure autonomie de l'enfant entraînant, in fine, un meilleur contrôle des crises et une diminution de leurs fréquences.

Plusieurs hypothèses ont été faites quant aux bénéfices de la pratique régulière d'un sport :

- La libération des endorphines lors de la pratique d'un sport et leur effet relaxant pourrait améliorer l'EEG.
- Le sport entrainerait un niveau de vigilance suffisant pour avoir un effet antiépileptique.
- La sensation de bien-être qui en résulte aiderait au contrôle des crises.

La pratique d'un sport est possible, avec au préalable une discussion entre patient, parent, médecin et professionnel encadrant la pratique sportive.

Une liste de certaines activités sportives peut être établie, en fonction du risque encouru :

- L'activité ne présente aucun risque :
 - Course à pied
 - Ski de fond
 - Danse
 - Tennis / tennis de table
 - Hockey sur gazon et baseball avec port d'un casque obligatoire
 - Sports collectifs
- L'activité présente un risque de blessures, noyade...
 - Ski alpin
 - Surf
 - Natation avec surveillance stricte
 - Equitation, vélo avec port d'un casque obligatoire

- Gymnastique
- L'activité est considérée comme dangereuse
 - Alpinisme / escalade
 - Parachutisme
 - Plongée sous-marine
 - Spéléologie
 - Navigation en eaux vives
 - Sports motorisés
 - Sports de combats

Certains cas nécessitent une surveillance particulière.

Si les crises sont essentiellement nocturnes, l'éventail du choix de la pratique sportive est assez large. En revanche, si les crises sont plutôt fréquentes, il est conseillé de pratiquer des sports collectifs ou avec un groupe (gymnastique, athlétisme ...).

Pour des crises liées à une photosensibilité, il est conseillé d'éviter la natation afin d'éviter les reflets des rayons du soleil.

Quelques conseils peuvent être délivrés en plus aux parents ou aux patients :

- Le port d'un casque est recommandé lors de la pratique de vélo, de ski, de hockey sur gazon, de baseball...
- Il est conseillé d'être accompagné lors de la pratique libre d'une activité physique.
- Il est conseillé d'informer le personnel et le professionnel encadrant l'activité de la pathologie
- Ne pas nager seul dans des eaux non surveillées
- Lors de la pratique d'un sport nautique, il est conseillé de porter un gilet de sauvetage et de le pratiquer en groupe [54] [55].

3.2.3. Les voyages

Les voyages ne constituent pas une contre-indication pour les patients épileptiques sauf si l'épilepsie est mal contrôlée. Il est tout de même nécessaire de les préparer avec soins.

Le transport ne constitue pas en lui-même un facteur déclenchant de crises, cependant le décalage horaire, la fatigue, le stress ou encore le manque de sommeil peuvent entraîner l'apparition d'une crise.

Avant le départ, il est donc nécessaire d'en discuter avec le médecin traitant ou avec le neurologue afin qu'il donne les conseils nécessaires au bon déroulement du voyage. Il peut ainsi, en fonction de la durée du voyage, faire une ordonnance pour plusieurs mois et établir un protocole écrit en cas d'apparition de crises. Une carte d'identité médicale écrite dans la langue du pays peut s'avérer utile afin de donner les informations nécessaires en cas de crise (il existe de même des bracelets destinés aux enfants qu'ils portent ainsi toujours sur eux).

Il est important de rappeler au patient, d'emporter toutes les ordonnances concernant le traitement en cours et préciser la dénomination commune internationale (DCI) à côté de chaque spécialité.

La totalité du traitement, pour la durée du séjour, doit se trouver dans le bagage à main du patient. Une réserve doit en plus se trouver dans le bagage en soute (pour les voyages en avion) dans l'éventualité d'une perte du bagage à main.

Il est nécessaire d'anticiper certaines situations pouvant avoir des conséquences sur l'équilibre de l'épilepsie. Pour cela, il faut veiller à conserver une durée de sommeil suffisante et tenir compte du décalage horaire. Si la durée du voyage est peu importante, la modification de l'heure du traitement n'est pas nécessaire. En revanche, si le voyage est de longue durée, le patient doit décaler progressivement la prise du médicament de deux à quatre heures par jour afin de s'adapter à l'heure locale.

Enfin, quelques conseils supplémentaires peuvent être donnés. Si le patient voyage dans des zones endémiques, il est indispensable de tenir compte du fait que les

antipaludiques peuvent déséquilibrer une épilepsie (la méfloquine est par exemple contre indiquée avec l'acide valproïque).

Lors de vomissements apparaissant moins de 1h30 après la prise médicamenteuse, le traitement doit être réadministré.

Enfin, les antiépileptiques étant photosensibilisants, une protection solaire est indispensable (port de chapeau, tee-shirt, lunette de soleil, écran total, éviter l'exposition aux heures chaudes...). [56] [57]

3.2.4. Les vaccinations et l'anesthésie

3.2.4.1. La vaccination

Toutes les vaccinations de routine sont possibles chez le patient épileptique.

Le médecin peut, dans de rares cas, conseiller de retarder la vaccination afin d'attendre le diagnostic précis de l'épilepsie ou encore la stabilisation des crises.

Dans certains cas, l'administration d'un antipyrétique est nécessaire afin de prévenir ou de traiter la survenue d'une réaction fébrile suite à la vaccination [11].

3.2.4.2. L'anesthésie

Lors d'une intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie locale ou générale, n'ayant rien à voir avec l'épilepsie, il est nécessaire de tenir compte de certains points.

Avant le choix de l'anesthésique, il faut penser que certains antiépileptiques sont inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques et ont pour conséquence une inefficacité ou un surdosage de l'anesthésique. De plus, la plupart des agents anesthésiques sont à la fois anticonvulsivants (de par le fait qu'ils diminuent l'activité électrique corticale) mais aussi proconvulsivants à faible dose.

Il est donc nécessaire de choisir l'anesthésique en fonction de son risque épileptogène et de l'antiépileptique du patient. Les anesthésiques potentiellement épileptogènes ne sont

pas formellement contre indiqués mais leur utilisation doit être évaluée en fonction du rapport bénéfice/risque.

Tableau 18 : Risque épileptogène des agents anesthésiques
(d'après : « Anesthésie du patient épileptique » [58])

Agents anesthésiques sans risque épileptogène	Agents anesthésiques potentiellement épileptogène
<ul style="list-style-type: none">• Thiopental• BZD• Isoflurane, desflurane• N₂O (protoxyde d'azote)• Curares	<ul style="list-style-type: none">• Etomidate• Propofol• Kétamine• Sévoflurane• Alfentanil• Rémifentanil• Fentanyl

Lorsque le choix de l'anesthésique est effectué, plusieurs points sont à surveiller lors du déroulement de l'intervention.

En préopératoire, il est parfois nécessaire de réaliser un dosage plasmatique du ou des antiépileptique(s) si le médecin juge qu'il y a des risques d'interactions médicamenteuses ou si l'observance n'est pas bien respectée...

Il est aussi nécessaire de réaliser une numération de la formule sanguine et un bilan hépatique pour certains antiépileptiques possédant des effets secondaires hématologiques et hépatiques (carbamazépine, oxcarbazépine, valproate de sodium ou encore phénytoïne).

Afin d'éviter toute survenue de crise durant l'opération, l'administration du traitement antiépileptique doit être maintenue le plus proche possible de son protocole habituel. De même le traitement sera réintroduit le plus tôt possible en postopératoire.

Enfin si la voie entérale est indisponible suite à une chirurgie viscérale par exemple, il est nécessaire de faire un relais par une molécule disponible en intraveineuse

(lévétiracétam, valproate de sodium, lacosamide, benzodiazépines, phénytoïne ou phénobarbital).

Durant l'intervention, il sera nécessaire d'éviter une hypocapnie, facteur déclenchant de crise d'épilepsie. L'idéal serait l'enregistrement en continu de l'EEG pendant l'opération.

Enfin, en postopératoire, le patient est surveillé par l'équipe médicale. En effet certaines crises peuvent se traduire après l'intervention par un retard de réveil ou une confusion. Les taux sériques d'antiépileptiques peuvent être déséquilibrés, il est donc nécessaire de réaliser une surveillance biologique de ceux-ci [58] [59].

3.3. Contraception et grossesse

3.3.1. La contraception

Certains antiépileptiques étant inducteurs enzymatiques, ils peuvent altérer la métabolisation de certaines méthodes contraceptives hormonales, diminuer leur efficacité et avoir pour conséquence une grossesse non désirée.

Ces antiépileptiques agissent au niveau du cytochrome P450 en augmentant le métabolisme de l'éthinylestradiol et de la progestérone, diminuant ainsi leur concentration plasmatique de 50% voire plus.

Il est donc nécessaire pour le médecin de connaître si l'antiépileptique utilisé affecte la contraception avant de prescrire une contraception hormonale [60].

Tableau 19 : Effet ou non de l'antiépileptique sur la contraception hormonale

Antiépileptiques	Diminution de la concentration plasmatique hormonale	Pas d'effet sur la concentration plasmatique hormonale
PB		
PRM		
Clobazam, Clonazépam		
PHT		
CBZ		
VPA		
LTG		
OXC		
GBP		
TPM		
LEV		
FBM		
TGB		
ZNS		
ESM		
PGN		
LCM		
RFN		
VGB		

Lorsqu'une femme est traitée par un de ces antiépileptiques inducteurs, il est recommandé qu'elle utilise une méthode dite « de barrière » (préservatifs, diaphragmes, capuchons cervicaux), un dispositif intra-utérin (stérilet) ou un système intra-utérin (Mirena®).

La pilule contraceptive orale combinée peut être éventuellement utilisée si la teneur en œstrogène est au moins de 50µg. Cette méthode n'est cependant pas dénuée de risque.

La pilule à progestérone seule, les implants contraceptifs (type Implanon®) ainsi que les anneaux vaginaux ne sont pas recommandés.

L'injection intra-musculaire de médroxyprogestérone (Depo-Provera®) est possible mais doit se faire de manière plus fréquente : toutes les 10 semaines contre toutes les 12 semaines normalement.

Enfin, la pilule du lendemain doit être prise, « classiquement », au plus tard 72 heures après un rapport non protégé. En revanche la dose doit être doublée [61].

3.3.2. La grossesse

En France, on estime à 100 000 femmes épileptiques en âge d'être enceintes. Dans la majorité des cas, la grossesse se passe sans complications. Cependant, ces grossesses sont considérées comme à risque et il est nécessaire de connaître les effets tératogènes des antiépileptiques, de mettre en place des mesures préventives et des moyens de surveillance suffisants afin de garantir la sécurité de la mère et de l'enfant [62].

3.3.2.1. Influence de la grossesse sur l'épilepsie

L'évolution de la fréquence des convulsions est variable selon les cas et est en conséquence difficile à estimer.

- La fréquence des crises augmentent chez 35% des femmes. Cette augmentation peut être due à différents paramètres :
 - La présence de nausées en tout début de grossesse.
 - La présence d'autres médicaments tels que des antiacides entraînant une modification de la concentration sérique des antiépileptiques.
 - Une modification du traitement.

- Une mauvaise observance.
 - Le stress, la consommation d'alcool ou de drogues, un manque de sommeil.
 - Un changement de volume intravasculaire dû à la grossesse et entraînant là encore, une modification de la concentration sérique des antiépileptiques.
- La fréquence des crises reste stable chez 55% des femmes.
 - La fréquence des crises diminue chez 10% des femmes [63].

Les périodes à risque de voir l'apparition ou l'augmentation de la fréquence des crises se trouvent être le début de grossesse, l'accouchement et le post-partum immédiat, ceci étant dû à d'importants bouleversements hormonaux subis par la femme [11].

En revanche, concernant le risque d'avortement, celui-ci est identique à celui de la population générale (13% environ). Cependant, ce risque augmente, de même que la fréquence des accouchements prématurés, avec l'augmentation de crises persistantes et fréquentes [1].

3.3.2.2. Conséquences de l'utilisation d'antiépileptique pendant la grossesse

L'utilisation de certains antiépileptiques pendant la grossesse peut entraîner la survenue de malformations. Ce risque est d'autant plus élevé que la patiente est traitée par polythérapie et/ou par des doses élevées. Une étude concernant 1411 enfants exposés à un antiépileptique pendant la grossesse, contre 2000 enfants dont la mère n'est pas épileptique, a démontré que le risque relatif de malformations augmente avec le nombre d'antiépileptiques utilisés et passe de 2,4 pour une monothérapie à 3,1 ; 3,3 et 5,9 respectivement pour 2, 3 et 4 antiépileptiques utilisés.

En revanche, ce risque est moindre si la posologie est répartie équitablement dans la journée (deux prises/jour en moyenne).

La fréquence de survenue de ces malformations est multipliée par deux par rapport à la population générale.

Les malformations les plus importantes apparaissent majoritairement durant les deux premiers mois de grossesse.

Tous les antiépileptiques sont à risque, cependant certains le sont plus que d'autres [63].

- L'acide valproïque

Plusieurs travaux ont prouvé que l'acide valproïque est le plus tératogène des antiépileptiques.

Chez l'enfant, il entraîne de graves malformations dans 9 à 15% des cas dont des cardiopathies, des spina bifida (anomalies de fermeture du tube neural) dans 2 à 3% des cas (contre 0,05% dans la population générale), des hypospadias (malformations des voies génitales chez l'homme), des fentes labiales et/ou palatines, des craniosténoses ou encore des dysmorphies faciales. Ces risques existent même à faible dose mais sont tout de même proportionnels à la dose utilisée. Selon le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes) : « la présence dans la fratrie d'un enfant déjà atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque est un facteur de risque supplémentaire majeur de récurrence » [64].

Dans certaines études, il a été montré que les enfants exposés à l'acide valproïque pendant la grossesse, ont un risque plus élevé de développer des troubles graves neuro-développementaux. En effet, 30 à 40% des enfants présenteraient un retard dans l'acquisition de la marche et/ou de la parole, des difficultés d'élocution et de langage ainsi que des troubles de mémoire et des capacités intellectuelles plus faibles que les enfants de la population générale.

Ils peuvent de même, présenter un risque accru d'autisme infantile (5 fois plus fréquent que la population générale) et des pathologies proches de l'autisme (3 fois plus fréquent). Il est aussi possible de voir se développer des symptômes du déficit de l'attention/hyperactivité [65].

L'acide valproïque peut déclencher une diminution du QI (d'environ 10 points) dès l'âge de 1 an entraînant le recours au soutien scolaire ou à un orthophoniste. Là aussi, le risque et l'importance de cette diminution de QI est proportionnelle à la dose utilisée.

Enfin, il entraîne des thrombopénies et des hypoglycémies chez les nouveaux nés lorsque la mère est traitée jusqu'à la naissance.

Concernant la mère, il est susceptible d'entraîner des troubles de l'hémostase tels que des thrombopénies et un allongement du temps de saignement [64].

- La lamotrigine

La lamotrigine est l'épileptique de choix pour la grossesse et peut être utilisée tout au long de celle-ci [66].

Une étude portant sur 4000 patientes enceintes traitées par monothérapie n'a pas permis de démontrer une augmentation de la fréquence d'apparition de malformations.

Cependant il y a une possible majoration du risque si la dose utilisée est supérieure à 300 mg/jour.

Selon le CRAT, les données concernant l'apparition de malformations suite à l'utilisation de la lamotrigine durant la grossesse sont nombreuses et rassurantes. Ces données ont permis de démontrer qu'il n'y a pas de répercussion sur l'aspect neuro comportemental de l'enfant [67].

- Les autres antiépileptiques

Les antiépileptiques, autre que l'acide valproïque et la lamotrigine, peuvent être plus ou moins utilisés pendant la grossesse en raison de leur risque plus ou moins important et avéré de survenue de malformations.

Concernant la phénytoïne, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine, les données sont nombreuses et rassurantes vis-à-vis de leur utilisation durant la grossesse.

La phénytoïne a montré un risque de survenue de malformations le plus faible après la lamotrigine, à l'exception de son utilisation en polythérapie. Dans ce dernier cas, elle

peut entraîner un retard de croissance, un retard mental léger ainsi que des dysmorphies mineures (au niveau des ongles et des phalanges) [63].

Le lévétiracétam, utilisé chez l'animal, n'a pas montré d'effet tératogène et peut ainsi être utilisé à tout moment de la grossesse [68] [69].

L'oxcarbazépine, utilisée chez l'animal et à fortes doses a mis en évidence une augmentation de la mort embryonnaire, un retard de développement et des malformations cranio-faciales, cardiovasculaires et squelettiques. Cependant, chez l'Homme, les données sont rassurantes et l'utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse [70] [68].

Concernant la gabapentine, même si les données sont nombreuses et rassurantes, un doute persiste [71]. Il a été démontré qu'il n'y a aucun effet tératogène chez l'animal, cependant lors d'une étude impliquant 88 bébés, 5 présentaient des malformations neurologiques et cardiovasculaires [68]. Il est donc conseillé de l'utiliser seulement si le bénéfice maternel attendu est important.

Concernant le phénobarbital, la carbamazépine et le topiramate, de nombreuses études ont conclu à un effet tératogène important.

Lorsque le phénobarbital est utilisé en polythérapie, le risque de survenue de malformations est multiplié par 3 par rapport à la population générale. Celles qui reviennent le plus souvent, se trouvent être les anomalies cardiaques et les fentes labio palatines [63].

La carbamazépine entraîne des anomalies cardiovasculaires, des troubles urinaires ainsi qu'un risque de mauvaise fermeture du tube neural dans 0,5% des cas (contre 0,05% dans la population générale) [63] [72].

Enfin, les données sont nombreuses concernant le topiramate. Toutes montrent un effet tératogène chez l'animal avec l'apparition d'anomalies squelettiques à fortes doses et d'anomalies cranio-faciales. Le risque de fentes labio-narinales et/ou palatines est multiplié par 3 à 5 par rapport à la population générale, lors de son utilisation durant le

premier trimestre de grossesse. Enfin, il a été montré une diminution du poids de naissance de 300 à 400g chez les nouveaux nés exposés tout au long de la grossesse [73].

Pour finir, les expériences cliniques sont insuffisantes ou absentes concernant les autres antiépileptiques, pour conclure quant à la dangerosité de leur utilisation chez la femme enceinte.

En résumé :

Tableau 20 : Résumé sur la possibilité d'utiliser les antiépileptiques pendant la grossesse

Antiépileptiques	LTG	PHT	LEV	OXC	GBP	PB	CBZ	TPM	VPA	Autres
Utilisation	+++									

-  Possible utilisation durant toute la grossesse
-  A utiliser seulement si nécessaire : doute quant à la tératogénicité
-  Ne pas utiliser durant la grossesse : risque tératogène important
-  Contre-indication absolue durant la grossesse
-  Données insuffisantes ou absentes concernant la tératogénicité

3.3.2.3. Surveillance durant la grossesse

La majorité des antiépileptiques ayant des conséquences malformatives pour le fœtus, il est nécessaire que la grossesse soit planifiée et suivie.

Lorsqu'une femme épileptique désire une grossesse, une consultation pré-conceptionnelle chez le neurologue est nécessaire. Le médecin évalue tout d'abord le

rapport bénéfice/risque du traitement actuel de la patiente. Il cherche le médicament qui représente le moins de risques pour l'enfant tout en permettant d'équilibrer au mieux l'épilepsie de la future mère.

Le médecin peut aussi envisager l'arrêt complet du traitement si aucune crise n'est apparue dans les 2 à 5 dernières années. Cependant, cet arrêt doit se faire environ 6 mois avant la date prévisionnelle du début de la grossesse, en raison du fort risque de récurrences de crises durant les premiers mois après l'arrêt du traitement.

Si une femme doit être traitée pendant la grossesse, le médecin doit préférer une monothérapie plutôt qu'une polythérapie et à la dose minimale efficace [63].

Une supplémentation en acide folique peut aussi être instaurée à une posologie comprise entre 0,4 et 5 mg/jour afin de prévenir un risque accru d'anomalies de fermeture du tube neural [11]. Cependant plusieurs études ont démontré l'inefficacité de la supplémentation en acide folique dans la prévention d'anomalies de fermeture du tube neural, chez les femmes traitées par anticonvulsivants. En revanche, la CRAT ne remet pas en question « l'intérêt de la supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural » [74].

Lorsque la grossesse est débutée, le suivi est fait par différentes échographies.

Une première échographie est réalisée entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine d'aménorrhée afin de déterminer l'âge gestationnel.

Une deuxième est réalisée entre la 14^{ème} et la 18^{ème} semaine d'aménorrhée (4^{ème} mois de grossesse) afin d'identifier une éventuelle malformation au niveau de la moelle (spina bifida). Si elle est présente, une interruption de grossesse est alors possible. Enfin, la dernière échographie est réalisée entre la 22^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée (6^{ème} mois de grossesse) afin d'identifier d'éventuelles malformations au niveau du crâne, au niveau cardiaque ou encore une fente labio-palatine.

Lors du dernier mois, une supplémentation en vitamine K (10 mg/jour) est administrée afin d'éviter un syndrome hémorragique chez le nouveau-né exposé aux médicaments inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, primidone) [11].

Un dosage de l'alpha-foetoprotéine peut éventuellement être effectué au début du 2^{ème} trimestre de grossesse, afin de déterminer la tératogénicité des antiépileptiques. Cependant, si l'échographie est bien réalisée, celle-ci donne assez d'informations [75].

Le traitement antiépileptique doit être administré régulièrement jusqu'au jour de la naissance du bébé. La concentration sérique des antiépileptiques peut être déterminée tout au long de la grossesse si besoin.

3.3.2.4. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes pour le VPA

Depuis mai 2015, et en raison du risque important, pour les enfants à naître, de présenter des malformations et des troubles graves du développement pouvant ainsi se retrouver lourdement handicapés, l'ANSM a décidé de mettre en place de nouvelles conditions de prescription/délivrance de l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer.

Pour la population concernée, la prescription d'acide valproïque ne doit se faire qu'en cas d'échec des autres traitements disponibles.

Cette prescription est faite, après avoir expliqué à la patiente les risques (vus précédemment) pour un enfant à naître en cas de grossesse. Après accord, la patiente doit signer un formulaire d'accord de soins. Pour ces mêmes raisons, la patiente doit aussi utiliser une contraception efficace.

Elle est désormais effectuée par certains médecins spécialistes : neurologues, psychiatres ou pédiatres en fonction de l'indication. Ces médecins peuvent ainsi initier le traitement et doivent établir une réévaluation de celui-ci de façon régulière et au moins une fois par an. Le médecin généraliste peut renouveler la prescription initiale dans la limite d'un an.

Le traitement est toujours disponible en pharmacie de ville, sur présentation de la prescription initiale du médecin spécialiste et éventuellement de l'ordonnance renouvelée par le médecin généraliste, ainsi que l'accord de soins préalablement signé.

Si une grossesse est envisagée, la patiente sous valproate de sodium ne doit pas arrêter son traitement spontanément. Il est nécessaire qu'elle en parle à son médecin spécialiste qui mettra tout en œuvre pour prescrire un autre médicament avant la conception.

En revanche, si le valproate de sodium doit tout de même être poursuivi, la dose minimale efficace doit être prescrite et une surveillance étroite doit être effectuée durant toute la grossesse.

Si une femme sous valproate de sodium pense être enceinte, une consultation immédiate chez le médecin spécialiste est nécessaire. Celui-ci évalue alors les risques d'une poursuite de grossesse. En aucun cas, la patiente ne doit arrêter son traitement d'elle-même.

Si la grossesse peut être poursuivie, la marche à suivre est la même que précédemment :

- Changement de traitement si possible
- Sinon, la valproate de sodium est utilisé à la dose minimale efficace et une surveillance étroite est réalisée durant toute la grossesse [76].

3.3.2.5. L'allaitement

La prise d'antiépileptiques ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement. Cependant, il est préférable pour la nouvelle mère d'en parler au médecin si celle-ci désire allaiter. En effet, certains de ces médicaments passent plus ou moins dans le lait maternel et entraînent plus ou moins d'effets indésirables chez les nouveau-nés. Le médecin peut ainsi évaluer le rapport bénéfice/risque à la prise d'un ou plusieurs antiépileptiques durant l'allaitement.

En règle générale, l'allaitement est plutôt déconseillé en cas de polythérapie et peut être envisagé en cas de monothérapie.

- La lamotrigine passe dans le lait maternel à des concentrations variables. Chez les nourrissons exposés durant l'allaitement, aucun effet indésirable n'a été observé. Cependant il est conseillé de surveiller leur éventuelle apparition [77].
- L'enfant recevant de la phénytoïne via le lait maternel, reçoit entre 1 et 10% de la dose maternelle. Dans les données disponibles, les effets indésirables observés ne sont apparus que lors d'une association avec le phénobarbital. L'allaitement peut donc être envisagé [78].
- L'allaitement est déconseillé lors de la prise de carbamazépine. En effet, dans la littérature, on retrouve des concentrations plasmatiques chez l'enfant entre 20 et 60% de la concentration maternelle. Des cas d'atteintes hépatiques ont été observés. Si l'allaitement est tout de même réalisé, il est nécessaire d'effectuer un examen clinique (effets sédatifs éventuels, surveillance de la prise de poids...) et un dosage plasmatique de la carbamazépine chez l'enfant [79].
- Il en est de même pour le lévétiracétam. Les concentrations chez l'enfant sont environ égales à 13% de celles de la mère. Quelques cas d'hypotonie et de difficultés d'alimentation ont été observés. Il est donc déconseillé de l'utiliser pendant l'allaitement. Dans le cas contraire, une surveillance est nécessaire du même type que la carbamazépine [80].
- Il existe peu de données concernant l'oxcarbazépine. L'enfant reçoit environ 19% de la dose maternelle. On sait aussi que la demi-vie d'élimination est très augmentée (22 heures chez l'enfant contre 1 à 2 heures chez l'adulte). Il est donc conseillé d'éviter son utilisation.
- Concernant la gabapentine, la quantité ingérée par le lait est faible (1 à 4% de la dose maternelle), et sa concentration plasmatique est indétectable ou très faible. L'allaitement peut donc être envisagé [81].
- Concernant le phénobarbital, la quantité ingérée via le lait est importante. La littérature indique que la concentration plasmatique des enfants allaités peut

atteindre des doses thérapeutiques voire plus. L'un des effets indésirables observé est la léthargie. Il est déconseillé de l'utiliser pendant l'allaitement [82].

- Il existe peu de données concernant le topiramate. La quantité ingérée par le lait est importante (on retrouve 10 à 20% de la concentration plasmatique de la mère). Les effets indésirables sont nombreux : diarrhées, sédation, mauvaise prise de poids, voire acidose métabolique. Ce médicament est donc à éviter lors de l'allaitement [83].
- L'acide valproïque peut être utilisé pendant l'allaitement. En effet, la quantité ingérée est très faible (1 à 2% des concentrations plasmatiques de la mère) et aucun effet indésirable n'a été observé [84].

Concernant, les antiépileptiques de dernières générations, les données sont encore trop peu nombreuses pour conclure à une totale innocuité pour l'enfant. Il est donc déconseillé de les utiliser.

Pour récapituler :

Tableau 21 : Résumé concernant la possibilité d'utiliser les antiépileptiques lors de l'allaitement

Antiépileptiques	PHT	GBP	VPA	LTG	CBZ	LEV	PB	OXC	TPM
Utilisation									



Possible utilisation pendant l'allaitement



Utilisation possible mais après évaluation du rapport bénéfice/risque et sous surveillance



Utilisation à éviter



A éviter pour cause de données insuffisantes

3.4. L'école

Dans la majorité des cas, l'enfant épileptique peut suivre une scolarité normale. Cependant, 25% d'entre eux ne le peuvent pas. En effet, la présence de crises peut entraîner un handicap pour l'apprentissage scolaire [1].

3.4.1. Les difficultés rencontrées par l'enfant

Les difficultés rencontrées par l'enfant dues à l'épilepsie peuvent être de nature différente.

Si l'épilepsie n'est pas équilibrée ou non diagnostiquée, les absences peuvent provoquer des pertes d'attention, entraînant des difficultés de compréhension et d'apprentissage. Ces difficultés se retrouvent dans l'apprentissage de la lecture, de l'écriture, du calcul, des difficultés de concentration et une certaine lenteur à effectuer le travail et à le comprendre.

La lésion responsable des crises peut avoir des conséquences sur le comportement ou sur des fonctions cognitives telles que la mémoire.

Des crises trop fréquentes favorisent l'absentéisme de l'enfant et augmentent les difficultés à suivre le programme.

Les médicaments peuvent eux aussi avoir des conséquences en diminuant la vigilance et en diminuant le traitement de l'information par le cerveau.

De plus, les crises survenant la nuit, entraînent un manque de sommeil et donc un manque de vigilance. S'ajoutent à tout cela, des éventuelles difficultés relationnelles ressenties par l'enfant [85] [86].

3.4.2. Les aides proposées

Afin d'aider l'enfant et déterminer quelles sont les fonctions cognitives atteintes et préservées, un bilan neuropsychologique (correspondant à des tests) peut être effectué.

Ce bilan permet de différencier l'hémisphère gauche et ses compétences analytiques et séquentielles, de l'hémisphère droit avec ses compétences globales et synthétiques. Il différencie aussi les différents domaines des fonctions cérébrales : mémoire, perception, habiletés manuelles fines, langage oral et écrit, stratégie ou encore adaptation.

Ces tests permettent de cibler les difficultés de l'enfant afin de mieux gérer les problèmes d'apprentissage.

Souvent, des adaptations du projet pédagogique suffisent pour que l'enfant surmonte ses difficultés.

Plusieurs aides peuvent être mises en place :

- La présence d'orthophoniste
- Un suivi psychologique si l'enfant ressent une mauvaise estime de soi, un syndrome dépressif, de l'anxiété, une inhibition intellectuelle...
- Un PAI (projet d'accueil individualisé) fait le lien entre les parents, le médecin de l'école, ainsi que les professeurs. La discussion amène à connaître :
 - le type de crise présent chez l'enfant, les signes de début et de déroulement de la crise, la durée de la phase de confusion
 - les facteurs favorisant la survenue de crises afin de les éviter
 - les consignes en cas de crises (que faire ? qui contacter ?...)
 - les troubles cognitifs présents (troubles de mémoire par exemple...)
 - la nécessité d'une prise de médicament à l'école afin de favoriser la bonne observance du traitement

Tout ceci, afin de mieux connaître la maladie, l'enfant, et comment faire face à la situation.

- Une auxiliaire de vie peut se révéler nécessaire s'il y a apparition de troubles du comportement et/ou de l'apprentissage [86]

Dans tous les cas, il est conseillé aux parents de prévenir l'école et les professeurs de l'épilepsie de l'enfant afin qu'ils veillent au bien être de celui-ci et à son apprentissage dans les meilleures conditions.

3.5. Le permis de conduire

De nos jours, le permis de conduire constitue une nécessité et un facteur important d'intégration que cela soit dans la vie personnelle comme professionnelle. Cependant, la conduite nécessite un niveau de concentration et d'attention élevé parfois difficile à obtenir de façon constante et durable chez une personne épileptique. L'épilepsie peut donc représenter un danger lors de la conduite et il est nécessaire d'instaurer une réglementation claire.

Pour toute demande de permis, un questionnaire de santé est posé. Celui-ci, en fonction des réponses données, peut entraîner un examen médical devant la commission médicale départementale. Si le résultat observé est l'inaptitude à la conduite, la personne est autorisée à faire appel devant la commission départementale d'appel.

Avant 2005, la loi interdisait la conduite à toute personne épileptique.

Depuis décembre 2005, les restrictions sont moins importantes. Il existe cependant des différences notables entre les permis du groupe I (motocyclettes, automobiles et véhicules utilitaires) et les permis du groupe II (poids lourds, transports en commun et véhicules assurant le transport de passagers).

Les personnes épileptiques souhaitant obtenir un des permis du groupe I, peuvent être déclarés aptes après avis favorable de la commission médicale départementale des permis de conduire. Cette autorisation de conduire est temporaire et est seulement valable pendant 1 an. A la fin de cette année, la personne devra se représenter devant cette commission pour un éventuel renouvellement et ceci tant qu'elle n'est pas restée 5 ans sans crise. Après 5 ans sans crise, l'obtention du permis de conduire sans durée de validité pourra être autorisée [87].

Le tableau suivant récapitule les différentes situations qu'il est possible de rencontrer et la réglementation à respecter :

Tableau 22 : Réglementation en fonction des différentes situations [88]

Situations	Groupe I	Groupe II
Crise provoquée par un facteur identifié peu susceptible de se reproduire	Déclaré apte après avis d'un neurologue	Déclaré apte après avis d'un neurologue + EEG + examen neurologique
1° crise non provoquée ou crise unique	Déclaré apte après 6 mois sans crise + examen médical approprié	Déclaré apte si aucune crise en 5 ans sans antiépileptiques + avis d'un neurologue
Perte de conscience	Evaluation en fonction du risque de récurrence lors de la conduite	Evaluation en fonction du risque de récurrence lors de la conduite. Risque doit être au maximum de 2% par an
Epilepsie déclarée	Déclaré apte après 1 an sans crise	Déclaré apte après 10 ans sans crise et sans prise d'antiépileptique.
Crises survenant pendant le sommeil	Déclaré apte après avoir observé que les crises ne se produisent que la nuit pendant 1 an	L'autorisation peut se faire avant 10 ans sur avis médical approprié.
Crises sans effet sur conscience et capacité d'action	Déclaré apte après avoir observé ces crises pendant 1 an	
Crises dues à une modification ou un arrêt du traitement	Ne pas conduire pendant 6 mois . Si une crise survient après la modification ou l'arrêt du traitement → traitement initial réintroduit et attendre 3 mois avant de conduire	
Après une chirurgie en vue de guérir une épilepsie	Déclaré apte après 1 an sans crise	

Dans le cas, où une crise ou une aggravation de crise apparaît chez une personne déjà titulaire du permis de conduire : cette personne doit spontanément cesser de conduire et se présenter à la visite médicale du permis de conduire.

Les précautions à prendre pour toute personne épileptique et titulaire d'un permis de conduire sont tout d'abord les mêmes que pour la population générale : ne pas consommer d'alcool, éviter de conduire en cas de manque de sommeil, éviter les longues distances et la conduite de nuit.

Certaines spécificités sont notables telles que :

- Eviter de conduire en cas d'oubli de prise du traitement
- Eviter de conduire en cas de modification du traitement ou en cas de prise occasionnelle de médicaments pouvant avoir des conséquences sur l'épilepsie
- Tenir compte des circonstances favorisant la survenue de crise

3.6. L'épilepsie au travail

Environ 70% des personnes épileptiques ont un emploi.

Cependant, beaucoup de ces personnes peuvent ressentir une certaine difficulté lors de la recherche d'un travail. En effet, la maladie peut engendrer une sensation d'atteinte de l'image de soi, un sentiment d'insécurité avec un risque d'accident majoré. Associé à cela, le regard des autres, le fait de ne pas pouvoir travailler sur des écrans ou encore la difficulté d'obtention du permis de conduire ; tout ceci peut entraîner un « handicap » pour l'insertion professionnelle.

3.6.1. Quelles sont les professions interdites et réglementées ?

Certaines professions sont contre indiquées en cas d'épilepsie en raison de leur dangerosité. Il s'agit des métiers concernant le domaine du transport :

- Contrôleur aérien
- Personnel de navigation commerciale
- Aviation civile et militaire
- Transport maritime, ferroviaire et routier
- Conduite de véhicules lourds

Il en est de même pour les métiers du domaine de la sécurité :

- Métiers nécessitant le port d'armes (police, gendarmerie)
- Pompiers
- Plongeurs professionnels
- Manipulateurs de rayonnements ionisants

Les activités professionnelles déconseillées sont celles mettant en danger la vie ou l'intégrité physique du salarié et de son entourage : travail isolé dangereux, travail en hauteur, travail sur des machines dangereuses, travail à proximité d'eau...

Dans les autres cas, le médecin du travail décide de l'autorisation ou non de la prise du poste par la personne épileptique. Sont dans ce cas : la conduite de véhicule léger dans le cadre professionnel, la conduite d'engins de chantiers, l'utilisation de certaines machines... [89]

Enfin, concernant les métiers de l'éducation nationale, il y a incompatibilité d'exercer en cas d'épilepsie non contrôlée.

3.6.2. L'employeur, le médecin du travail et les collègues

Légalement, le demandeur d'emploi n'est pas obligé de révéler son épilepsie à son employeur.

Cependant, il est préférable d'en parler au médecin du travail (celui-ci est tenu au secret médical et les informations ne peuvent pas être transmises à l'employeur ou aux services

administratifs), surtout si les crises sont fréquentes et susceptibles de se produire au travail en raison de facteurs déclenchants.

Le rôle du médecin du travail est l'adaptation du poste et des rythmes de travail, et la protection des salariés contre les nuisances et les accidents du travail.

Il évalue pour cela la situation individuelle du patient afin de prendre en compte les manifestations de l'épilepsie et les interactions possibles avec le poste de travail et l'environnement.

Il peut aussi conseiller un poste assis sur une chaise avec accoudoirs, limiter les déplacements, faire vérifier si les machines utilisées possèdent une coupure automatique, éviter le travail de nuit, le travail en 3x8 ainsi que les rythmes de travail trop irréguliers...

Enfin, il peut être conseillé à la personne épileptique de parler de sa maladie à ses collègues pour qu'ils sachent comment agir en cas de crise et ainsi dédramatiser les situations [89] [90].

Remarque : Toute personne épileptique peut demander une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) si celle-ci éprouve des difficultés d'insertion ou de maintien de l'emploi. Cette demande doit être effectuée auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Elle permet l'obtention d'aides pour la recherche d'emploi, de formations professionnelles, d'aides à l'emploi (aides financières...) [91].

3.7. Les troubles psychiatriques

3.7.1. Les psychoses

Lors de crises d'épilepsie, la personne les subissant est susceptible de ressentir des troubles psychotiques. Ces troubles apparaissent seulement en cas d'épilepsie active et dans certains cas particuliers.

Plusieurs classifications ont été proposées :

- Selon la durée de l'épisode psychotique : on parle de psychose épisodique et de psychose durable.
- Selon le degré d'altération de la conscience : on parle de conscience claire et de confusion.
- Selon la situation chronologique de survenue du trouble par rapport aux crises : on distingue les psychoses ictales, péri-ictales, post-ictales et interictales.

C'est cette dernière classification que nous choisirons de développer.

Il existe aussi les psychoses médicamenteuses, liées à l'utilisation des antiépileptiques et indépendantes de la chronologie de survenue des crises. Il en est de même pour les psychoses survenant à la suite d'une chirurgie visant à éliminer l'épilepsie.

3.7.1.1. Les psychoses reliées chronologiquement aux crises

Les psychoses interictales :

Elles regroupent deux sortes de psychose : la psychose interictale brève et la psychose alternative.

- La psychose interictale brève : forme paranoïaque

Celle-ci se produit rarement.

Elle survient lors de la diminution de la fréquence des crises ou lors de leur disparition chez des personnes présentant une épilepsie temporale ou généralisée qui évolue depuis au moins 15 ans.

Les symptômes décrits sont : la paranoïa, des troubles de l'humeur et des hallucinations.

Tout ceci évolue dans un état de pleine conscience.

La prise en charge comprend des antidépresseurs à fortes doses [92].

- La psychose alternative

De même que précédemment, cette psychose se développe rarement.

Elle est décrite surtout chez les patients atteints d'une épilepsie généralisée idiopathique et chez les jeunes avec diverses formes d'épilepsie-absences.

Elle apparaît lorsque les crises disparaissent : on observe alors un EEG normal. Les crises peuvent disparaître durant quelques semaines.

Il existe une phase prodromale caractérisée par l'apparition d'anxiété, d'hypochondrie et d'insomnie.

La phase d'état est quant à elle caractérisée par des délires imaginatifs et une conscience légèrement altérée.

Il est possible d'observer d'autres symptômes dans certains cas, tels que l'hystérie, une dépression, des troubles maniaques, des dysphories... [93]

Les psychoses post-ictales :

Ces psychoses surviennent chez des personnes présentant une épilepsie partielle réfractaire évoluant depuis au moins 10 ans.

Elles se déclenchent après une salve de crises très rapprochées et après un intervalle libre de toute crise de 24 à 48 heures.

Les crises se caractérisent par une aura présentant une sensation de peur, un sentiment de dépersonnalisation et des phénomènes dysmnésiques.

La conscience est, dans ce cas, préservée ou très discrètement altérée pendant l'épisode de délire qui peut durer jusqu'à une semaine.

Les symptômes décrits sont : des délires aigus, des troubles de l'humeur, des hallucinations auditives, des thématiques religieuses ou de grandeur ainsi qu'une paranoïa. Il n'y a peu ou pas de signes dits négatifs : troubles du cours de la pensée.

Dans 10 à 15% des cas, le délire évolue en mode chronique.

Le traitement correspond à l'administration d'une faible dose de neuroleptique associée à une augmentation des doses du ou des antiépileptiques [92].

Les psychoses ictales et péri-ictales :

Ces troubles appartiennent à la sémiologie des crises.

Ils sont de brève durée (de quelques heures à quelques semaines), et peuvent être rapportés spontanément par le patient.

La confusion mentale peut être plus ou moins importante en fonction du type de crises.

Le traitement correspond simplement à une augmentation de la dose d'antiépileptique.

L'évolution peut toutefois être spontanée, la prise de psychotropes n'est donc pas nécessaire [11].

3.7.1.2. Les psychoses non reliées chronologiquement aux crises

Les psychoses interictales schizophréniques :

Cette forme de psychose interictale schizophrénique est en fait une forme chronique.

Elle résulte de l'évolution prolongée d'une épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique. On parle de forme paranoïde (véritable psychose schizophrénique de l'épilepsie) dans laquelle il est possible de regrouper certains symptômes fréquemment décrits :

- Fluctuations rapides de l'humeur
- Délires mystiques
- Hallucinations auditives et visuelles

En revanche, il est rare d'observer une indifférence affective ou une restriction des activités comme décrits dans la schizophrénie.

Le facteur de risque principal d'apparition de cette psychose serait la présence d'une épilepsie temporale [93].

Les psychoses médicamenteuses :

La majorité des médicaments antiépileptiques ont des effets psychotropes. Certains, comme le phénobarbital, présentent des effets délétères sur les capacités cognitives.

En revanche, d'autres, peuvent être utilisés comme stabilisateur de l'humeur dans les troubles bipolaires, afin de diminuer l'agressivité, l'anxiété... [94]

Le tableau suivant regroupe les effets psychotropes des principaux antiépileptiques.

Tableau 23 : Effets psychotropes des principaux antiépileptiques

(d'après « Troubles psychiatriques chez des patients épileptiques et leurs traitements » [94])

Molécules	Fonctions cognitives	Comportement	Dépression	Manie
PB	--	--	--	NR
PHT	-	0	-/+	NR
CBZ	-	0	++	+
VPA	- ?	0	++	++
LTG	0	0	+	+ ?
VGB	+ ?	-	-	NR
GBP	0	0	+ ?	NR
TPM	-	- ?	- ?	+ ?
TGB	0	0	- ?	NR
OXC	+ ?	0	+ ?	NR
ZNS	0	- ?	NR	NR
LEV	0	0	NR	NR
PGN	0	NR	+	NR

Légende :

0 : pas d'effet

? : effet possible

+ : faible effet bénéfique

++ : effet bénéfique

- : faible effet délétère

-- : effet délétère marqué

NR : non renseigné

3.7.1.3. Les psychoses post-opératoires

La lobectomie temporale, effectuée afin d'éliminer une épilepsie, peut entraîner chez 10 à 23% des personnes, une morbidité psychiatrique sévère, se traduisant par des troubles de l'humeur évoluant en pleine conscience.

Le risque de suicide est 80 fois plus élevé chez ces personnes que dans la population générale.

Ces troubles surviennent dans les 3 mois suivant la chirurgie [11].

3.7.2. La dépression

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent chez les épileptiques.

Les symptômes la caractérisant sont :

- Un changement de l'humeur
- Une sensation de tristesse
- Un émoussement affectif
- Une modification des activités

Dans la population générale, la dépression se retrouve chez moins de 10% des personnes. Chez les épileptiques, l'incidence est entre 6 et 30% tous syndromes confondus.

En revanche, ce risque de développer un trouble dépressif augmente de façon significative chez les personnes souffrant d'épilepsie du lobe temporal et d'épilepsie pharmacorésistante aux traitements (50%).

Les symptômes dépressifs, à savoir : tristesse et irritabilité, sont présents dans 1/3 des cas avant une crise tonico-clonique généralisée. Ceux-ci se manifestent en règle générale quelques heures voire quelques jours avant le déclenchement de la crise.

Durant la crise, 1% des patients déclarent ressentir un profond désespoir d'intensité variable. Il est cependant rare de constater des idées suicidaires et/ou un passage à l'acte.

Il est aussi possible que les personnes épileptiques souffrent de troubles dépressifs entre les crises (2/3 des patients souffrant d'épilepsie sévère et/ou avec des crises fréquentes).

Ces personnes ont effectivement un plus gros risque de développer ce genre de troubles que la population générale.

Chez les personnes atteintes d'épilepsie du lobe temporelle, certaines présentent un trouble dépressif caractérisé par une fluctuation de l'humeur. On parle d'interictal dysphoric disorder (IDD) avec la présence d'une humeur dépressive, une perte de l'élan vital, de l'anxiété, un sentiment de peur et des périodes d'euphorie.

Dans les cas sévères, il est possible de constater des idées suicidaires voire un passage à l'acte (risque allant jusqu'à 20% selon les études), des hallucinations ou des idées délirantes.

Ces symptômes disparaissent en général au bout de quelques heures ou quelques jours.

Le tableau suivant récapitule les symptômes retrouvés dans le syndrome dépressif et dans l'interictal dysphoric disorder.

Tableau 24 : Symptômes retrouvés dans l'IDD et le syndrome dépressif ainsi que la fréquence

(D'après : « Troubles psychiatriques chez des patients épileptiques et leurs traitements »)

Symptômes	Syndrome dépressif + fréquence	IDD
Insomnie	100%	+
Tristesse	100%	+
Pleur	94%	-
Trouble de la concentration	91%	-
Idée suicidaire	82%	-
Fatigue	76%	-
Irritabilité	76%	+
Perte de l'élan vital	76%	+
Anorexie	66%	-
Perte d'espoir	51%	-
Trouble de la mémoire	35%	-
Désillusion	33%	-
Tentative de suicide	15%	-
Hallucination auditive	6%	-
Douleur	-	+
Anxiété	-	+
Euphorie	-	+
Peur	-	+

Ces symptômes sont souvent confondus avec ceux retrouvés après une crise. La dépression est donc trop souvent sous-estimée.

En revanche, lorsque la dépression est diagnostiquée, un traitement peut être mis en place :

- Pour des épisodes avant et pendant la crise, l'utilisation d'antidépresseur n'est pas nécessaire
- Pour des épisodes après la crise, il est possible d'utiliser de faibles doses d'antidépresseur :
 - Première intention : antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine à l'exception de la fluoxétine : citalopram, paroxétine, sertraline
 - Seconde intention : antidépresseurs tricycliques [94]

3.7.3. Les troubles névrotiques

Les troubles névrotiques correspondent à l'ensemble des troubles liés à des facteurs de stress.

Ces troubles surviennent chez 10 à 25% des personnes épileptiques et plus précisément, chez 11 à 44% des personnes avec une épilepsie résistante aux traitements.

Les symptômes les plus retrouvés sont une sensation de dyspnée, d'étouffement, des étourdissements, des évanouissements, une tachycardie, des tremblements, de la transpiration, une sensation d'étranglement, des nausées, des frissons... Ceux-ci apparaissent durant la crise et durent en règle générale 30 à 120 minutes.

Lorsque la crise est passée, il n'est pas rare que la personne ressente une certaine anxiété. Celle-ci est en relation directe avec la crise d'épilepsie elle-même.

Entre les crises, l'anxiété est en générale en relation avec les évènements de la vie quotidienne. Cependant chez certaines personnes, elle peut être anticipatoire d'une crise.

3.8. Les mesures sociales

3.8.1. L'exonération du ticket modérateur

L'épilepsie grave est reconnue comme étant une affection longue durée (ALD) permettant ainsi l'exonération du ticket modérateur.

Il est ainsi nécessaire de savoir définir l'épilepsie grave.

Est donc considérée comme épilepsie grave :

- L'épilepsie définie dans le cadre d'une pathologie à l'origine de déficits neurologiques ou neuropsychologiques permanents. Dans ce cas, l'exonération initiale est délivrée pour cinq ans et peut être renouvelée.
- L'épilepsie n'entraînant aucun déficit permanent mais présentant au moins un des critères de gravité suivant :
 - Une fréquence de crises élevée
 - La nature des crises pouvant entraîner des chutes, une difficulté de contact avec l'entourage, un mal épileptique...
 - Une pharmaco-résistance

Dans ce cas, l'exonération initiale est délivrée pour deux ans et peut être renouvelée.

Une prise en charge à 100% est aussi possible dans certains cas particuliers :

- Le recours à un psychiatre pour traiter une anxiété ou une dépression, ou avant et après une chirurgie visant à éliminer l'épilepsie.
- Le recours à un psychologue dans le cadre d'un bilan neuropsychologique, ou pour traiter une anxiété ou une dépression dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux.
- Le recours éventuel à un psychomotricien dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux.

- Le recours à un ophtalmologue pour la surveillance des patients sous vigabatrine.
- Le recours à un orthophoniste dans le cadre de troubles de langage écrit et/ou oral.
- Le recours à un dentiste dans le cadre de traumatismes dentaires, pour la surveillance gingivale du traitement par la phénytoïne, ou pour une polythérapie utilisant des antiépileptiques entraînant des troubles au niveau des gencives et des infections bucco-dentaires.

La prise en charge à 100% concerne aussi certains bilans biologiques, actes techniques particuliers, différents traitements relatifs à la maladie et l'utilisation de certains dispositifs médicaux [95].

3.8.2. Les aides sociales

Il existe plusieurs commissions en France permettant d'aider les patients atteints de l'épilepsie sur le plan administratif, financier, ou encore sur le plan de l'insertion socio-professionnelle... Nous allons en décrire quelques-unes dans cette partie.

Toutes les épilepsies ne sont pas des handicaps. Seule l'épilepsie active et avec des troubles associés est considérée comme handicapante.

3.8.2.1. La CDAPH

La CDAPH (commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées) prend les décisions concernant les aides et les prestations pouvant être décernées aux personnes handicapées, après évaluation de leur dossier au cas par cas.

Elle permet ainsi d'aider la personne reconnue handicapée par l'épilepsie sur différents niveaux. Elle propose ainsi une aide :

- Administrative par la reconnaissance du travailleur handicapé, la délivrance ou le renouvellement d'une carte d'invalidité...
- Financière par la délivrance d'une allocation d'étude pour les enfants, une allocation pour les adultes...
- D'orientation par l'aide pour la scolarisation et la formation des enfants et adolescents, l'orientation professionnelle...
- Par la délivrance de prestations telle que la prestation de compensation du handicap si besoin.

Ceci permet de reconnaître la qualité du travailleur handicapé [96].

3.8.2.2. La CDES

La CDES (commission départementale d'éducation spéciale) permet d'aider les enfants et adolescents handicapés par leur épilepsie jusqu'à l'âge de 20 ans.

Elle permet :

- Une orientation éventuelle vers des établissements d'éducation spécialisés
- D'attribuer des allocations d'éducation spéciale
- La délivrance d'une carte d'invalidité

3.8.2.3. L'AAH

L'AAH correspond à l'allocation pour les adultes handicapés. Celle-ci est accordée pour les adultes à partir de 20 ans si :

- Le taux d'incapacité permanent est au moins égal à 80%
- Le taux d'incapacité permanent est compris entre 50 et 80% mais sans possibilité d'acquérir un emploi en raison du handicap.

Le tableau suivant résume le barème pour l'évaluation des déficiences liées à l'épilepsie.

Tableau 25 : Barème pour l'évaluation des déficiences liées à l'épilepsie [97]

Niveau 1 : déficience légère de 0 à 15%	Crise avec chute et/ou perte de connaissance rare (1 à 11/an) ou absences mensuelles sans retentissement scolaire et professionnel
Niveau 2 : déficience modérée de 20 à 45%	Crises avec chutes et/ou perte de connaissance (1/mois) ou absences (1/semaine), aménagements scolaires et professionnels mais en milieu normal
Niveau 3 : déficience importante de 50 à 75%	Crises avec chutes et/ou perte de connaissance (1/semaine) ou absences (1/jour), pas d'insertion scolaire ou professionnelle en milieu normal possible, sauf si accompagnement soutenu
Niveau 4 : déficience sévère > 80%	Pas d'activité scolaire ou professionnelle possible, même en milieu protégé et/ou perte d'autonomie psychosociale

3.8.3. Les associations

Il existe en France, plusieurs associations rassemblant des professionnels de santé concernés par l'épilepsie ou des patients et leur famille.

Ces associations permettent une information des patients et de leur entourage sur la maladie, une écoute et un échange entre professionnels de santé et patients. Elles permettent aussi une diffusion d'informations via les médias dans le but de faire mieux connaître la maladie, de la faire accepter par la population générale, d'éviter les tabous et in fine d'améliorer la qualité de vie des patients.

Quelques grandes associations en France peuvent être citées :

- La ligue française contre l'épilepsie : LFCE
- La fondation française pour la recherche sur l'épilepsie : FFRE
- Agir, informer, sensibiliser le public pour améliorer la connaissance sur l'épilepsie : AISPACE
- Epilepsie-France ...

Conclusion

L'épilepsie est une affection neurologique universelle parmi les plus anciennes que le monde connaît et se caractérise par une récurrence de crises. Il est bien nécessaire de savoir qu'une seule crise isolée ne signifie pas épilepsie et qu'il existe un grand nombre de types d'épilepsie. Bien que connue depuis l'antiquité, il est parfois encore difficile d'établir un diagnostic et un traitement adapté pour certains patients. De même, elle demeure encore aujourd'hui taboue dans notre société et entraîne des difficultés d'intégration sociale pour beaucoup de personnes.

Le pharmacien d'officine, de par son rôle de proximité auprès de la population générale, est un relai dans la prise en charge du patient. Nous avons vu que le médecin établit son diagnostic par une approche multiaxiale que le pharmacien doit connaître, pour pouvoir répondre aux questions éventuelles des patients.

Au niveau thérapeutique, nous avons observé qu'il existe une grande quantité de molécules disponibles pour lesquelles il est nécessaire que le pharmacien connaisse les indications, les principaux effets indésirables et les interactions, qu'il doit expliquer et rappeler aux patients quand cela est nécessaire. De même, il peut être amené à répondre aux questions des patients concernant le traitement chirurgical auquel il doit être sensibilisé.

Enfin, au niveau social, le pharmacien doit savoir expliquer aux patients et leur entourage les gestes à réaliser en cas de crise. Il doit pouvoir faciliter l'intégration des patients en leur fournissant les informations nécessaires concernant la vie avec l'épilepsie. Cependant, c'est aussi envers la population générale qu'il joue un rôle important en améliorant les connaissances et l'information sur la maladie.

Le XX^{ème} siècle a apporté de nombreuses avancées technologiques, que cela soit l'EEG, les nouvelles thérapeutiques ou encore les nouvelles techniques chirurgicales permettant ainsi une meilleure prise en charge de l'épilepsie.

De nouvelles perspectives sont actuellement en cours d'étude sur le plan génétique ou pharmacologique avec le développement de nouvelles molécules, qui permettront dans les années à venir une meilleure prise en charge des patients.

Références bibliographiques

- [1] GENTON P., RÉMY C. *L'épilepsie*. Édition : Nouvelle. Paris : Ellipses Marketing, 2003. 224 p. ISBN : 978-2-7298-1515-8.
- [2] EPILEPSIES C. ON THE P. H. D. OF THE, POLICY B. ON H. S., MEDICINE I. OF. *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. [s.l.] : National Academies Press, 2012. 568 p. ISBN : 978-0-309-25507-3.
- [3] BANERJEE P. N., FILIPPI D., HAUSER W. A. « The descriptive epidemiology of epilepsy-a review ». *Epilepsy Res.* [En ligne]. juillet 2009. Vol. 85, n°1, p. 31-45. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003> >
- [4] ADELÖW C., ÅNDELL E., ÅMARK P., ANDERSSON T., HELLEBRO E., AHLBOM A., TOMSON T. « Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: First report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE) ». *Epilepsia* [En ligne]. 1 mai 2009. Vol. 50, n°5, p. 1094-1101. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01726.x> >
- [5] « OMS | Epilepsie: étiologie, épidémiologie et pronostic ». In : *WHO* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/fr/> > (consulté le 29 mai 2014)
- [6] « Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures ». *Epilepsia* [En ligne]. 1981. Vol. 22, n°4, p. 489-501. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x> >
- [7] FISHER R. S., BOAS W. VAN E., BLUME W., ELGER C., GENTON P., LEE P., ENGEL J. « Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) ». *Epilepsia* [En ligne]. 1 avril 2005. Vol. 46, n°4, p. 470-472. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x> >
- [8] RUDZINSKI L. A., SHIH J. J. « The classification of seizures and epilepsy syndromes ». *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2010. Vol. 16, n°3, Epilepsy, p. 15-35.
- [9] WIEBE S., BLUME W. T., GIRVIN J. P., ELIASZIW M. « A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 2001. Vol. 345, n°5, p. 311-318. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200108023450501> >
- [10] KURAHASHI H., HIROSE S. « Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy ». In : PAGON RA, ADAM MP, ARDINGER HH, BIRD TD, DOLAN CR, FONG C-T, SMITH RJ, STEPHENS K, ÉD. *GeneReviews*(®) [En ligne]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 1993. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1169/> > (consulté le 7 juillet 2014)

- [11] THOMAS P., ARZIMANOGLU A. *Épilepsies*. [s.l.] : Masson, 2003. 292 p. ISBN : 978-2-294-01371-3.
- [12] « Docteur Lionel THIVARD (la salpêtrière - 75) "Epilepsie post-traumatique" »; In : *Cabinet Meimon Nisenbaum* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.meimonnisenbaum.com/fr/nos-publications/handicap/id-28-docteur-lionel-thivard-salpetriere-75-epilepsie-post-traumatique-> > (consulté le 8 juillet 2014)
- [13] « The diagnosis and clinical management of epilepsy ». p. 17.
- [14] DORN T., HUPPERTZ H.-J., HEINRICHVOGT R. G., SÄLKE-KELLERMANN R.-A., KRÄMER G. « Diagnostic et traitement des épilepsies ». In : *Forum Med Suisse*. [s.l.] : [s.n.], 2009. p. 278–283.
- [15] AFECT. *Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central*. [s.l.] : Lavoisier, 2011. 947 p. ISBN : 978-2-7430-1373-8.
- [16] LASOŃ W., CHLEBICKA M., REJDAK K. « Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action ». *Pharmacol. Rep.* 2013. Vol. 65, n°4, p. 787–801.
- [17] ADAM C., BAULAC M. *Epilepsies : stratégies thérapeutiques chez l'adulte*. [s.l.] : John Libbey Eurotext, 2003. 154 p. ISBN : 978-2-7420-0405-8.
- [18] BIDAUD I., NARGEOT J., LORY P. « Identification d'un mécanisme régulant l'expression membranaire des canaux calciques de type T (Cav3.2) : implications dans l'épilepsie-absences de l'enfant ». *Epilepsies* [En ligne]. 1 janvier 2010. Vol. 22, n°1, p. 51 -61. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1684/epi.2010.0285> >
- [19] LE MONITEUR DES PHARMACIES. « La transmission GABAergique ».
- [20] GÉLISSE P., CREPEL A., GENTON P. « Les médicaments de l'épilepsie ». *Thérapie* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 63, n°6, p. 425-451. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2008069> >
- [21] PERUCCA P., JACOBY A., MARSON A. G., BAKER G. A., LANE S., BENN E. K. T., THURMAN D. J., HAUSER W. A., GILLIAM F. G., HESDORFFER D. C. « Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures ». *Neurology* [En ligne]. 18 janvier 2011. Vol. 76, n°3, p. 273-279. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318207b073> > (consulté le 24 juin 2015)
- [22] ARIF H., BUCHSBAUM R., WEINTRAUB D., KOYFMAN S., SALAS-HUMARA C., BAZIL C. W., RESOR S. R., HIRSCH L. J. « Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs ». *Neurology* [En ligne]. 15 mai 2007. Vol. 68, n°20, p. 1701-1709. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db> >
- [23] BAKKER C. V., HEGT V. N., PRAAG M. C. G. V. « Lamotrigine Hypersensitivity Syndrome and Spiking Fever ». *Indian J. Dermatol.* [En ligne]. 2012. Vol. 57, n°6, p. 504. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.103087> >

- [24] MEIER C., KRAENZLIN M. E. « Antiepileptics and Bone Health ». *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 3, n°5, p. 235-243. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X11410769> >
- [25] « Prescrire -Interactions médicamenteuses - Éviter les effets indésirables ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.prescrire.org/Fr/123/513/49138/0/PositionDetails.aspx> > (consulté le 19 juillet 2015)
- [26] « Thesaurus des interactions médicamenteuses - version corrigée 24/06/2015 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf > (consulté le 19 juillet 2015)
- [27] « Thesaurus des interactions médicamenteuses - version corrigée 24/06/2015 - ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecef295f205c622aa90884890425073f.pdf > (consulté le 3 novembre 2015)
- [28] « Marinus Pharmaceuticals, Inc. Announces Positive Results Of Its Phase 2 Clinical Trial Of Ganaxolone As Adjunctive Therapy ». In : *Med. News Today* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.medicalnewstoday.com/releases/140990.php> > (consulté le 25 juin 2015)
- [29] PACK A. M. « Brivaracetam, a Novel Antiepileptic Drug: Is it Effective and Safe? Results from One Phase III Randomized Trial ». *Epilepsy Curr.* [En ligne]. 2014. Vol. 14, n°4, p. 196-198. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.5698/1535-7597-14.4.196> >
- [30] POLLARD J. R. « Seletracetam, a small molecule SV2A modulator for the treatment of epilepsy ». *Curr. Opin. Investig. Drugs Lond. Engl.* 2000. janvier 2008. Vol. 9, n°1, p. 101-107.
- [31] BENNETT B., MATAGNE A., MICHEL P., LEONARD M., CORNET M., MEEUS M.-A., TOUBLANC N. « Seletracetam (UCB 44212) ». *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* [En ligne]. janvier 2007. Vol. 4, n°1, p. 117-122. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.014> >
- [32] ABRAHAM S., SHAJU M. « Innovations in Epilepsy Management—An Overview ». *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16, n°4, p. 564–576.
- [33] LEE C.-Y., LEE M.-L., SHIH C.-C., LIOU H.-H. « Carisbamate (RWJ-333369) inhibits glutamate transmission in the granule cell of the dentate gyrus ». *Neuropharmacology* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 61, n°8, p. 1239-1247. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.022> >
- [34] ROECKLEIN B. A., SACKS H. J., MORTKO H., STABLES J. « Fluorofelbamate ». *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* [En ligne]. janvier 2007. Vol. 4, n°1, p. 97-101. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.015> >

- [35] XIAO Y., LUO M., WANG J., LUO H. « Losigamone add-on therapy for partial epilepsy ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 2012. Vol. 6, p. CD009324. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009324.pub2> >
- [36] HUMPHRIES L. K., EILAND L. S. « Treatment of Acute Seizures: Is Intranasal Midazolam a Viable Option? ». *J. Pediatr. Pharmacol. Ther. JPPT* [En ligne]. 2013. Vol. 18, n°2, p. 79-87. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-18.2.79> >
- [37] ABOU-KHALIL B., WHELESS J., ROGIN J., WOLTER K. D., PIXTON G. C., SHUKLA R. B., SHERMAN N. A., SOMMERVILLE K., GOLI V., ROLAND C. L. « A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of a diazepam auto-injector administered by caregivers to patients with epilepsy who require intermittent intervention for acute repetitive seizures ». *Epilepsia* [En ligne]. novembre 2013. Vol. 54, n°11, p. 1968-1976. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12373> >
- [38] VALLÉE L. « Initiation du traitement anti-épileptique ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 9 juillet 2001. Vol. 4, n°2, p. 47-50.
- [39] GÉLISSE P., CREPEL A., GENTON P. « Les médicaments de l'épilepsie ». *Thérapie* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 63, n°6, p. 425-451. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2008069> >
- [40] « Thérapie ». In : *Adhésion Au Trait. Médicamenteux Épilepsie Un Enjeu Actual.* [s.l.] : [s.n.], 2013.
- [41] DESBIENS R., SAVARD M. « pharmacologie de l'épilepsie ». Disponible sur : < http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Le%20M%C3%A9decin%20du%20Qu%20bec/Archives/2010%20-%202019/2013/juillet_2013/031-038DrDesbiens0713.pdf > (consulté le 3 juillet 2015)
- [42] DORN T., HUPPERTZ H.-J., VOGT H., OTHERS. « Diagnostic et traitement des épilepsies ». In : *Forum Med Suisse*. [s.l.] : [s.n.], 2009. p. 278–283.
- [43] « Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature ». In : *EM-Consulte* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/105872/figures/utilisation-des-medicaments-generiques-des-anti-ep> >
- [44] BERG M. J., GROSS R. A., TOMASZEWSKI K. J., ZINGARO W. M., HASKINS L. S. « Generic substitution in the treatment of epilepsy Case evidence of breakthrough seizures ». *Neurology*. 2008. Vol. 71, n°7, p. 525–530.
- [45] BUCK T. C., SCHMEDES A., BRANDSLUND I. « [Does generic lamotrigine lead to larger variations in plasma concentrations?] ». *Ugeskr. Laeger*. 21 mai 2007. Vol. 169, n°21, p. 2013-2015.

- [46] « ddl-antiepileptiques-072008-pharmacien.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.anism.sante.fr/content/download/13514/164320/version/1/file/ddl-antiepileptiques-072008-pharmacien.pdf> >
- [47] « Chirurgie de l'épilepsie ». In : *symphomed.superforum.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://symphomed.superforum.fr/t760-chirurgie-de-l-epilepsie> > (consulté le 13 juillet 2015)
- [48] MAEDER-INGVAR M., DEBATISSE D., PRALONG E., DESPLAND P.-A. « Peroperative Corticography (ECoG) ». *Richtlinien Für Autoren*. p. 122.
- [49] « Chirurgie de l'épilepsie - Campus de Neurochirurgie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article414> > (consulté le 13 juillet 2015)
- [50] « Approches chirurgicales «palliatives» de l'épilepsie - revmed ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.revmed.ch/rms/2010/RMS-247/Approches-chirurgicales-palliatives-de-l-epilepsie> > (consulté le 13 juillet 2015)
- [51] « Chirurgie de l'épilepsie : l'approche curative - revmed ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.revmed.ch/rms/2010/RMS-247/Chirurgie-de-l-epilepsie-l-approche-curative> > (consulté le 13 juillet 2015)
- [52] « Living With Epilepsy ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.epilepsymatters.com/french/pamphlets/vivreaveclepilepsie.pdf> > (consulté le 27 juillet 2015)
- [53] KRAMER G. « Mesures de premier secours en cas de crises épileptiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lfce.fr/file/112737/> > (consulté le 27 juillet 2015)
- [54] « Epilepsie et Activité Physique Adaptée ». In : *IRBMS* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.irbms.com/epilepsie-et-activite-physique> > (consulté le 4 septembre 2015)
- [55] « Fac de médecine Pitié-Salpêtrière - Sport et Épilepsie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/dus/dusmedecinedusport/capadumedsport/epilepsieetsportadam05/epilepsieetsportadam05.htm> > (consulté le 4 septembre 2015)
- [56] « - Epilepsie_et_voyages.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ligueepilepsie.be/IMG/pdf/Epilepsie_et_voyages.pdf > (consulté le 6 septembre 2015)
- [57] « French - Travel and Epilepsy - French-Travel_and_Epilepsy.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.bcepilepsy.com/files/Information_Sheets/French/French-Travel_and_Epilepsy.pdf > (consulté le 6 septembre 2015)
- [58] ENGRAND N. « Anesthésie du patient épileptique ». In : *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* [En ligne]. [s.l.] : Elsevier, 2012. p. e73–e80. Disponible sur : <

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765812001566> > (consulté le 6 septembre 2015)

- [59] BOURDAUD N., DEVYS J. M., PLAUD B. « Anesthésie et maladies neurologiques ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca01/html/ca01_15/01_15.htm > (consulté le 6 septembre 2015)
- [60] O'BRIEN M. D., GUILLEBAUD J. « Contraception for women taking antiepileptic drugs ». *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* [En ligne]. 10 janvier 2010. Vol. 36, n°4, p. 239-242. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1783/147118910793048764> >
- [61] « French - Epilepsy and Contraception - French-Epilepsy_and_Contraception.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.bcepilepsy.com/files/Information_Sheets/French/French-Epilepsy_and_Contraception.pdf > (consulté le 1 octobre 2015)
- [62] BEDNAREK N., THIRIAUX A., BORY J.-P. « Grossesse et épilepsie : suivi de la grossesse, accouchement et soins du nouveau-né ». *Epilepsies* [En ligne]. 1 octobre 2009. Vol. 21, n°4, p. 336-341. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1684/epi.2009.0265> >
- [63] LABERGE A.-M. « épilepsie et utilisation des anticonvulsivants pendant la grossesse ». Disponible sur : < <http://lemedecinquebec.org/Media/82571/109-114PHLaberge1004.pdf> > (consulté le 9 septembre 2015)
- [64] « Etat des connaissances sur l'acide valproïque ». [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=52 > (consulté le 11 septembre 2015)
- [65] « Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. (consulté le 9 novembre 2015)
- [66] « Antiépileptiques et grossesse ». [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=652 > (consulté le 9 septembre 2015)
- [67] « Lamotrigine ». In : *CRAT Lamotrigine* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=618 > (consulté le 11 septembre 2015)
- [68] « Mise en page 1 - Vigitox_N47_Fiche_Technique.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.centres-antipoison.net/lyon/Vigitox47/Vigitox_N47_Fiche_Technique.pdf > (consulté le 11 septembre 2015)
- [69] « Lévétiracétam ». In : *CRAT Lévétiracétam* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 13 septembre 2015)

- [70] « Oxcarbazépine ». In : *CRAT Oxcarbazépine* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 13 septembre 2015)
- [71] « Gabapentine ». In : *CRAT Gabapentine* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 13 septembre 2015)
- [72] « Carbamazépine ». In : *CRAT Carbamazépine* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 13 septembre 2015)
- [73] « Topiramate ». In : *CRAT Topiramate* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 13 septembre 2015)
- [74] « Intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants ». In : *CRAT* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=884 > (consulté le 15 septembre 2015)
- [75] « Comment mener une grossesse avec une épilepsie ? | L'épilepsie en questions/réponses | Foire aux questions | Ligue Française contre l'Épilepsie - LFCE ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.lfce.fr/faq/Comment-mener-une-grossesse-avec-une-epilepsie_fq7104.html > (consulté le 15 septembre 2015)
- [76] « Medicaments contenant du valproate et derives - Brochure patientes ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/caf693e16caca87dc8311ecadd4512f.pdf > (consulté le 9 novembre 2015)
- [77] CRAT. « Lamotrigine ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12 > (consulté le 2 octobre 2015)
- [78] CRAT. « Phénytoïne ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [79] CRAT. « Carbamazépine ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [80] CRAT. « Levetiracetam ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [81] CRAT. « Gabapentine ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [82] CRAT. « Phénobarbital ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [83] CRAT. « Topiramate ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [84] CRAT. « Acide valproïque ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lecrat.org/articleSearchSaisie.php3> > (consulté le 2 octobre 2015)

- [85] ABOUTKIDSHEALTH, ABOUT.KIDSHEALTH@SICKKIDS.CA. « L'épilepsie et l'école - AboutKidsHealth ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/AtHomeandAtSchool/EpilepsyandSchool/Pages/default.aspx> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [86] « Épilepsies ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.integrascal.fr/content/%C3%A9pilepsies#simple-table-of-contents-6> > (consulté le 2 octobre 2015)
- [87] « permis de conduire - Epilepsie France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/permis-de-conduire.html> > (consulté le 5 octobre 2015)
- [88] *Arrêté du 21 décembre 2005 fixant la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire ou pouvant donner lieu à la délivrance de permis de conduire de durée de validité limitée.* [s.l.] : [s.n.], [s.d.].
- [89] « EPI - Brochure Epilepsie et Travail.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.epibretagne.org/sites/epibretagne/files/ressources/EPI%20-%20Brochure%20Epilepsie%20et%20Travail.pdf> > (consulté le 6 octobre 2015)
- [90] « Emploi - Epilepsie France ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/emploi.html> > (consulté le 6 octobre 2015)
- [91] « Être reconnu "travailleur handicapé" | Service-Public ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1650> > (consulté le 7 octobre 2015)
- [92] TOFFOL B. DE. « Les troubles psychiatriques dans l'épilepsie ». *Epilepsies*. 1 avril 2003. Vol. 15, n°2, p. 63-70.
- [93] CHARFI N., TRIGUI D., BEN THABET J., ZOUARI N., ZOUARI L., MAALEJ M. « Les psychoses de l'épileptique: approche clinique à propos d'un cas ». *Pan Afr. Med. J.* [En ligne]. 12 avril 2014. Vol. 17,. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2014.17.265.4158> > (consulté le 14 octobre 2015)
- [94] WILL T. « Troubles psychiatriques chez des patients épileptiques et leurs traitements ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.epi.ch/_files/Artikel_Epileptologie/Will_1_08.pdf > (consulté le 14 octobre 2015)
- [95] « GUIDE SMACDAM - actes_et_prestations_epilepsie.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.epilepsie-france.com/fileadmin/fichiers_site/actes_et_prestations_epilepsie.pdf > (consulté le 29 octobre 2015)
- [96] « La commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.social-sante.gouv.fr/informations->

pratiques,89/fiches-pratiques,91/handicap-interlocuteurs-et,1898/la-commission-des-droits-et-de-l,12630.html > (consulté le 30 octobre 2015)

[97] « Guide-barème pour les prestations aux personnes handicapées ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://dcalin.fr/textoff/guide_bareme.html#l.3 > (consulté le 30 octobre 2015)

Table des annexes

Annexe 1. Formulaire d'accord de soins	148
Annexe 2. Prise en charge des actes et prestations chez les différents professionnels de santé	149
Annexe 3. Prise en charge des bilans biologiques	151
Annexe 4. Prise en charge des actes techniques particuliers	152
Annexe 5. Prise en charge des différents traitements.....	153
Annexe 6. Prise en charge des différents dispositifs médicaux.....	155

Annexe 1. Formulaire d'accord de soins

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

Document à remplir et à signer

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

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

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

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

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

A

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

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

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

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

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOON REPRÉSENTANT

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

Je soussigné(e) _____ comprends :

- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30 % à 40 %).
- Que si je suis en âge de procréer, je dois utiliser une contraception efficace.
- Que je n'envisage pas de grossesse.
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an.
- Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager de concevoir un enfant.
- Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter immédiatement mon médecin.

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

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical et une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal.

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

Annexe 2. Prise en charge des actes et prestations chez les différents professionnels de santé

Bilan initial	
Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste Pédiatre	<ul style="list-style-type: none"> Tous les patients
Neurologue Neuropédiatre	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, prescriptions d'antiépileptiques
Recours selon besoin	
Psychiatre	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge d'une anxiété, d'une dépression Avant et après chirurgie
Psychologue	<ul style="list-style-type: none"> Bilan neuropsychologique, si nécessaire Prise en charge d'une anxiété, d'une dépression <i>(Prestation dont la prise en charge n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)</i>
Traitement et suivi	
Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste Pédiatre	<ul style="list-style-type: none"> Suivi clinique, coordination des intervenants Surveillance et renouvellement du traitement conjointement avec le neurologue
Neurologue Neuropédiatre	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, prescriptions d'antiépileptiques, bilans réguliers Consultation annuelle ou plus rapprochée selon l'état clinique
Recours selon besoin	
Psychiatre	<ul style="list-style-type: none"> Prise en charge d'une anxiété, d'une dépression Avant et après chirurgie
Psychologue	<ul style="list-style-type: none"> Bilan neuropsychologique, si nécessaire Prise en charge d'une anxiété, d'une dépression <i>(Prestation dont la prise en charge n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)</i>
Psychomotricien	<ul style="list-style-type: none"> Rééducation psychomotrice, si nécessaire <i>(Prestation dont la prise en charge n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)</i>

Bilan initial	
Ergothérapeute	<ul style="list-style-type: none"> • Selon prescription, en fonction du handicap (<i>Prestation dont la prise en charge n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux</i>)
Ophthalmologue	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance des patients sous vigabatrine
Gynécologue	<ul style="list-style-type: none"> • Dans le cadre de la surveillance d'une grossesse, chez une patiente en polythérapie
Avis d'autres spécialistes	<ul style="list-style-type: none"> • En fonction des comorbidités et des effets indésirables du traitement
Infirmier	<ul style="list-style-type: none"> • Éducation, supervision des traitements : administration, effets indésirables, observance
Orthophoniste	<ul style="list-style-type: none"> • Si troubles du langage écrit et oral (compréhension et expression) et troubles associés des fonctions supérieures
Neurochirurgien	<ul style="list-style-type: none"> • Si épilepsie partielle pharmacorésistante
Dentiste	<ul style="list-style-type: none"> • Si traumatisme dentaire, trismus chronique ou surveillance gingivale du traitement par phénytoïne, ou polythérapie antiépileptique délétère pour les gencives et générant des infections bucco-dentaires
Consultation spécialisée en alcoologie	<ul style="list-style-type: none"> • Aide au sevrage de l'alcool, si nécessaire

Annexe 3. Prise en charge des bilans biologiques

Examens	Situations particulières
Recours selon besoin	
Hémogramme y compris plaquettes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Carbamazépine</i> : 1 fois par semaine le premier mois • <i>Éthosuximide</i> : surveillance périodique • <i>Felbamate</i> : toutes les 2 semaines • <i>Valproate de sodium</i> : avant une chirurgie Dans le cadre d'un bilan spécifique ou en cas d'effet indésirable
Ionogramme sanguin	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Oxcarbazépine</i> : natrémie à 2 semaines, puis tous les mois les 3 premiers mois de traitement
INR	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Valproate de sodium</i> : surveillance périodique les 6 premiers mois de traitement
Glycémie veineuse	<ul style="list-style-type: none"> • Si régime cétogène
ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Carbamazépine</i> : 1 fois par semaine le premier mois • <i>Felbamate</i> : toutes les 2 semaines • <i>Lamotrigine, phénobarbital, vigabatrine, topiramate</i> : surveillance périodique • <i>Valproate de Sodium</i> : surveillance périodique les 6 premiers mois
CDTect (transferrine désialylée), gamma-GT, VGM	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance de la consommation chronique d'alcool

Annexe 4. Prise en charge des actes techniques particuliers

Actes	Situations particulières
EEG	<ul style="list-style-type: none">• Bilan initial et suivi, sur avis spécialisé• Tous les 2 ans, si état clinique stable• Plus fréquent, si situation particulière ou modification de l'état clinique
Imagerie cérébrale (scanner ou IRM)	<ul style="list-style-type: none">• Bilan initial, selon contexte clinique, sur avis spécialisé
Autre imagerie (IRM fonctionnelle, SPECT, TEP...)	<ul style="list-style-type: none">• Si indication de chirurgie, sur avis spécialisé
Radiographies	<ul style="list-style-type: none">• Si chute
Ostéodensitométrie	<ul style="list-style-type: none">• Si polythérapie antiépileptique chez les patients ayant une mobilité restreinte, sur avis spécialisé
Échographies obstétricales	<ul style="list-style-type: none">• En cas de grossesse sous traitement antiépileptique, échographies supplémentaires sur avis spécialisé

Annexe 5. Prise en charge des différents traitements

Traitements pharmacologiques ⁽¹⁾	Situations particulières
Traitement médicamenteux	
Antiépileptiques <i>carbamazépine</i> <i>clobazam</i> <i>clonazépam</i> <i>diazepam</i> <i>eslicarbazépine</i> <i>éthosuximide</i> <i>felbamate</i> <i>fosphénytoïne</i> <i>gabapentine</i> <i>lacosamide</i> <i>lamotrigine</i> <i>levetiracetam</i> <i>midazolam</i> <i>oxcarbazépine</i> <i>phénobarbital</i> <i>phénytoïne</i> <i>pregabaline</i> <i>primidone</i> <i>retigabine</i> <i>rufinamide</i> <i>stiripentol</i> <i>tiagabine</i> <i>topiramate</i> <i>valproate de sodium</i> <i>vigabatrin</i> <i>zonisamide</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dans le cadre de l'épilepsie grave, le traitement par antiépileptique doit être adapté par un spécialiste
Corticoïdes <i>prednisone</i> <i>tétracosactide</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sur avis spécialisé • Traitement spécifique des spasmes en flexion du nourrisson
Antidépresseurs Psychotropes	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de syndrome dépressif (ou autres troubles psychiatriques)
Vitaminothérapie D	<ul style="list-style-type: none"> • Si polythérapie, en particulier avec mobilité du patient réduite

Traitements pharmacologiques ⁽¹⁾	Situations particulières
Calcium	<ul style="list-style-type: none"> • Si régime cétogène • Si polythérapie, en particulier avec mobilité du patient réduite
Potassium	<ul style="list-style-type: none"> • Si régime cétogène
Acide folique	<ul style="list-style-type: none"> • Si grossesse
Solutions pour nutrition parentérale	<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée

Traitements	Situations particulières
Éducation thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Selon besoin <p>L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours du patient. Les professionnels de santé en évaluent le besoin avec le patient.</p> <p>Elle n'est pas opposable au malade, et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à sa maladie (Art. L. 1161-1 du Code de la santé publique²)</p> <p>Prise en charge financière possible dans le cadre des programmes autorisés par les Agences Régionales de Santé (ARS)</p>

Annexe 6. Prise en charge des différents dispositifs médicaux

Dispositifs	Situations particulières
Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) régis par l'arrêté du 20/09/2000 (liste actualisée chaque année) Dispositifs d'administration et prestations associées	<ul style="list-style-type: none">• Traitement de la dénutrition par voie orale et entérale
Comprimés réactifs aux corps cétoniques	<ul style="list-style-type: none">• Si régime cétogène
Dispositifs contraceptifs	<ul style="list-style-type: none">• Si patiente en âge de procréer
Casque	<ul style="list-style-type: none">• Si risque important de traumatisme crânien Prestation remboursée chez l'enfant
Stimulateur du nerf vague	<ul style="list-style-type: none">• Sur indication spécialisée

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'action du glutamate dans les neurones 47

Figure 2 : Représentation schématique de l'action du GABA dans les neurones 49

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des différentes crises d'épilepsie	19
Tableau 2 : Symptômes cliniques présents en fonction de la zone touchée	21
Tableau 3 : Classification des épilepsies (d'après : ILAE's 1989 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes, from 1989).....	26
Tableau 4 : Différentes techniques d'EEG en fonction des indications.....	39
Tableau 5 : Antiépileptiques de première génération avec leurs mécanismes, SMR et ASMR	52
Tableau 6 : Antiépileptiques de deuxième génération avec leur mécanisme, SMR et ASMR	54
Tableau 7 : Antiépileptiques de troisième génération avec leur mécanisme, SMR et ASMR	55
Tableau 8 : Propriétés pharmacocinétiques des antiépileptiques de première génération ...	57
Tableau 9 : Propriétés pharmacologiques des benzodiazépines.....	59
Tableau 10 : Propriétés pharmacologiques des antiépileptiques de deuxième génération ..	61
Tableau 11 : Propriétés pharmacologiques des antiépileptiques de troisième génération ...	62
Tableau 12 : Utilisation d'antiépileptiques en fonction du type de crise.....	64
Tableau 13 : Utilisation d'antiépileptique en fonction du type d'épilepsie	66
Tableau 14 : Effets indésirables les plus fréquents pour chaque molécule	69
Tableau 15 : Interactions médicamenteuses des antiépileptiques entre eux	72
Tableau 16 : Interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et les autres classes de médicaments.....	75
Tableau 17 : Moment des prises des antiépileptiques et répartition dans la journée	97
Tableau 18 : Risque épileptogène des agents anesthésiques	103
Tableau 19 : Effet ou non de l'antiépileptique sur la contraception hormonale	105
Tableau 20 : Résumé sur la possibilité d'utiliser les antiépileptiques pendant la grossesse	111
Tableau 21 : Résumé concernant la possibilité d'utiliser les antiépileptiques lors de l'allaitement.....	116
Tableau 22 : Réglementation en fonction des différentes situations [88].....	120
Tableau 23 : Effets psychotropes des principaux antiépileptiques	127
Tableau 24 : Symptômes retrouvés dans l'IDD et le syndrome dépressif ainsi que la fréquence.....	130
Tableau 25 : Barème pour l'évaluation des déficiences liées à l'épilepsie [97].....	135

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.

**Les traitements de l'épilepsie : approche des « anciens » et des « nouveaux »
médicaments et conseils à l'officine**

Discipline : Pharmacologie

Résumé :

L'épilepsie est une maladie neurologique universelle parmi les plus anciennes que le monde connaît et se caractérise par une récurrence des crises. Connue depuis l'Antiquité, elle reste cependant, encore aujourd'hui taboue dans notre société, entraînant ainsi des difficultés d'intégration pour les malades.

Le pharmacien d'officine a un rôle de proximité et représente un relais auprès de la population générale. Il se doit ainsi de bien connaître la maladie, que cela soit dans les aspects purement pharmaceutiques (connaissance des traitements, effets indésirables, interactions médicamenteuses...) que dans les aspects plus « médicaux » (diagnostic, étiologies, mécanisme des crises, évolution de la maladie...). Il se doit aussi de conseiller les patients afin de répondre à leurs questions ainsi que celles de leur entourage, et d'améliorer leur qualité de vie. Il doit, de même, pouvoir les orienter vers des professionnels qualifiés si nécessaire.

Mots-clés : épilepsie, antiépileptiques, pharmacologie, conseils

Abstract :

Epilepsy is one of the oldest neurological diseases in the world and is characterized by epileptic seizures. Known since Antiquity, this affection is still taboo in our society and causes integration issues for the patients. The pharmacist has a social role and must act as information relay for the population. So, he has to know the disease in all of the pharmaceutical aspects (treatments, side effects, drugs interactions...) and all of the "medical" aspects (etiology, diagnosis, mechanism of epileptic seizures, evolution...). He also must know how to give advice to the patients to answer their questions and to improve their quality of life. Finally, he needs to know how to guide them towards some good professionals if necessary.

Keywords : epilepsy, antiepileptics, pharmacology, advice