

# Faculté de pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 Avril 2021

Par

**Ahmad ISSAOUI**

Né le 12 Aout 1992 à Beyrouth, Liban

**Évaluation de la conformité des doses prescrites des antiépileptiques par rapport  
aux référentiels :**

Étude transversale auprès de 401 patients épileptiques adultes dans Beyrouth et ses banlieues

Thèse dirigée par Mr Jeremy JOST

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE, Professeur des universités

Président

Mr Jeremy JOST, MCU-PH Université de Limoges – CHU Limoges

Directeur de thèse

Mr Karim DARDIM, Docteur en pharmacie - Alurad Limoges

Juge

Mme Lara MROUEH, Docteur en santé publique et épidémiologie

Juge



# Faculté de pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 Avril 2021

Par

**Ahmad ISSAOUI**

Né le 12 Aout 1992 à Beyrouth, Liban

**Évaluation de la conformité des doses prescrites des antiépileptiques par rapport  
aux référentiels :**

Étude transversale auprès de 401 patients épileptiques adultes dans Beyrouth et ses banlieues

Thèse dirigée par Mr Jeremy JOST

Examineurs :

Mme Catherine FAGNERE, Professeur des universités

Président

Mr Jeremy JOST, MCU-PH Université de Limoges – CHU Limoges

Directeur de thèse

Mr Karim DARDIM, Docteur en pharmacie - Alurad Limoges

Juge

Mme Lara MROUEH, Docteur en santé publique et épidémiologie

Juge

## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020

### **DOYEN DE LA FACULTE :**

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

### **VICE-DOYEN :**

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

### **ASSESEURS :**

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FAGNERE</b> Catherine PHARMACIE CLINIQUE	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**CHAUZEIX** Jasmine  
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,

**JOST** Jérémy  
PHARMACIE CLINIQUE

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :**

**BASLY** Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine

PHARMACIE GALÉNIQUE

**BÉGAUD** Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BILLET** Fabrice

PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**CHEMIN** Guillaume

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**CLÉDAT** Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis  
PHARMACIE CLINIQUE

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET

**COOK-MOREAU** Jeanne  
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,

**DELEBASSÉE** Sylvie  
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,

**DEMIOT** Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

**FABRE** Gabin

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**FROISSARD** Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**JAMBUT** Anne-Catherine  
PHARMACIE CLINIQUE

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET

**LABROUSSE** Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**LAVERDET** Betty

PHARMACIE GALÉNIQUE

**LAWSON** Roland

PHARMACOLOGIE

**LEGER** David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>PASCAUD-MATHIEU</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle PHARMACIE CLINIQUE	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>AUDITEAU</b> Émilie PUBLIQUE	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ
<b>MARCHAND</b> Guillaume PHARMACIE CLINIQUE	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET

**ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :**

<b>HEGARTY</b> Andrew	CHARGÉ DE COURS
<b>VERCELLIN</b> Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

*En vérité, le chemin importe peu, la volonté d'arriver suffit à tout.*

(Albert Camus, le mythe de de Sisyphe)

# *Dédicace*

*A Sarah, et à tous les épileptiques qui mènent le combat au quotidien...*



## REMERCIEMENTS

---

*Messieurs et Mesdames les membres du jury,*

*Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur de juger ce travail.*

*A Madame le Professeur Catherine FAGNERE,*

*Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury ;*

*Pour la qualité des enseignements que vous m'avez transmis lors de mes années d'études ;*

*Recevez mes très sincères remerciements !*

*A Monsieur le Docteur Jeremy JOST,*

*Pour votre investissement, vos qualités pédagogiques et vos conseils avisés ;*

*Pour la confiance que vous m'avez accordé en me confiant ce sujet de Thèse ;*

*Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements !*

*A Monsieur Karim DARDIM, Pharmacien à l'Alurad,*

*Pour tout ce que tu m'as apporté au cours de mon cursus universitaire ;*

*Pour tous les moments où je me sentais « incapable » alors que tu étais là pour me soutenir ;*

*Pour tout le savoir-faire et le savoir-être ;*

*Je te remercie infiniment !*

*A Madame Lara MROUEH, Docteur en santé publique et épidémiologie*

*Pour tout l'intérêt que t'as porté à cette Thèse, c'est la tienne aussi !*

*Pour ta disponibilité, tes conseils et ton aide sans limite ;*

*Pour ta gentillesse et ta sympathie ;*

*Merci pour toutes les discussions qui ont rendu ce travail possible.*

*A tous les enseignants de la faculté de pharmacie de Limoges que j'ai eu la chance d'avoir tout le long de mes études,*

*Je vous serai toujours reconnaissant.*

*A mes maitres de stages (et toutes les équipes officinales) qui m'ont accueilli lors de mes études de Pharmacie,*

*Je vous présente mes sincères remerciements, en particulier Monsieur Durengue et Madame Ducailloux-Khiyati pour votre encadrement ainsi que votre implication pendant mes stages.*

*A Sarah,*

*Merci pour les 6 mois de stage officinal, je n'oublierai jamais tes conseils et ton soutien au quotidien, c'est grâce à toi que j'ai appris à aimer mon métier.*

*A Madame Claire Genet et Annabelle,*

*Je vous remercie pour les mois passés à la pharmacie de Cornil*

**A Madame Patricia Bordillon et son équipe officinale, Emmanuelle et Chantal**  
*C'est avec vous que j'ai appris à devenir pharmacien,  
Merci pour votre gentillesse et votre accueil assez chaleureux, assez humain*

**A mes années de fac et mes collègues,**  
*Charles, Oussama, Mourad, Sonia, Lola, Ferhat, Kabba et les autres, merci pour ces moments inoubliables.*

**A tous mes ami (e) s,**  
*Pour ce que vous êtes,  
Je ne citerai personne parce que je n'en finirai jamais !*

**A Yara,**  
*Pour toutes les heures de discussions, pour ton soutien et tes encouragements  
Tu es la preuve qu'une vraie amitié entre Homme et Femme existe !*

**A Georges,**  
*Merci pour ton coup de main, tu es un vrai !*

**A Hajar,**  
*Pour ce que tu es  
Pour tous les moments passés ensemble, et à venir...*

**A Holm,**  
*Sans toi je n'aurai jamais pu finir cette thèse,  
Merci pour ton aide logistique et ta contribution à une très grande partie de ce travail.  
Tu es une personne exceptionnelle  
Je te souhaite la meilleure des chances et le meilleur des succès.*

**A mon frère,**  
*Pour notre relation assez spéciale mais extraordinaire,  
Je te souhaite toute la réussite dans tes projets personnels et surtout professionnels,  
Tu es un monstre et tu vas y arriver !*

**A ma sœur,**  
*Pour ta douceur et ta tendresse ;  
Pour tous les moments qui me manquent,  
Ton intelligence exceptionnelle fera de toi un grand médecin dans le futur.*

**A ma mère,**  
*Je peux rédiger des pages et des pages sans pouvoir te remercier,  
Ta prière et ta bénédiction m'ont été un d'un grand secours tout au long de ma vie,  
Cette thèse et ce titre sont les fruits de tes grandes sacrifices,  
Je t'aime Maman.*

*A mon oncle Hussein ainsi qu'à sa famille,  
Je sais que je suis ici seulement grâce à votre soutien*

*A notre jeune association Am2Li,  
Aux membres du bureau ainsi qu'à tous les adhérents,  
Vous êtes formidables, vous tenez le bon bout et vous œuvrez pour cette belle amitié  
Limousine-Libanaise.*

*A la mémoire de mon père parti trop tôt,  
Je pense à toi aujourd'hui et j'aurai bien aimé que tu sois là,  
Tu resteras mon étoile filante à jamais.*

*A Celles et ceux qui ont rêvé la veille du 17 Octobre,  
Ne rien lâcher...On réalisera nos rêves un jour*

*A celle qui hante mes pensées et occupe tous mes rêves,  
Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée depuis longtemps,  
Tu étais ma lumière ces derniers temps,  
Pour ton courage héroïque et ton esprit de combativité,  
Pour toutes nos différences qui se convergent,  
La distance nous rapproche, elle nous donnera une raison d'aimer plus fort.*

## 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 MATIERES

---

Table des illustrations .....	15
Table des tableaux .....	16
Liste des abréviations .....	17
Introduction .....	19
I Revue de bibliographie .....	20
I.1 Tracé historique : Principaux repères chronologiques .....	20
I.2 Physiopathologie des épilepsies .....	27
I.2.1 Définition .....	27
I.2.2 Notions physiologiques .....	27
I.2.3 Mécanismes biologiques .....	28
I.2.4 Causes des épilepsies .....	29
I.3 Diagnostic et classification des épilepsies .....	30
I.3.1 Diagnostic des crises .....	30
I.3.2 Définition de quelques notions cliniques .....	31
I.3.3 Classification des épilepsies .....	31
I.3.4 L'État de Mal Épileptique (EME) .....	37
I.4 Traitement des épilepsies .....	38
I.4.1 Traitement chimique : les médicaments antiépileptiques (MAE) .....	38
I.4.2 Thérapeutiques chirurgicales .....	55
I.4.3 Traitements alternatifs .....	57
I.5 L'épilepsie au quotidien .....	60
I.5.1 Les troubles psychiatriques .....	60
I.5.2 La stigmatisation et l'ostracisme .....	62
I.5.3 Le permis de conduire .....	63
I.5.4 Le travail .....	64
I.5.5 Le sport .....	65

I.5.6	Le sommeil.....	65
II	Évaluation de la conformité de la dose des AE prescrits au Liban.....	67
II.1	Cadre, contexte et objectifs de l'étude.....	67
II.1.1	Zone d'étude.....	67
II.1.2	Système de santé au Liban.....	69
II.1.3	Problématique et objectifs.....	73
II.2	Aspects méthodologiques .....	73
II.2.1	Référentiels utilisés.....	74
II.2.2	Directives et recommandations .....	74
II.2.3	Limites du sous-dosage.....	78
II.2.4	Critères d'inclusion / exclusion .....	79
II.3	Résultats .....	80
II.3.1	Caractéristiques de la population de l'étude .....	80
II.3.2	Répartition des molécules utilisées.....	81
II.3.3	Conformité.....	81
III	Discussion .....	96
III.1.1	Paramètres étudiés .....	96
III.1.2	Génération et molécules.....	99
III.1.3	Évaluation du sous-dosage.....	102
IV	Conclusion.....	104
V	Recommandations.....	105
	Références bibliographiques .....	106
	Serment De Galien .....	112

## Table des illustrations

Figure 1: La transfiguration, par Raphael (musée du Vatican).....	23
Figure 2: Première édition occidentale imprimée en arabe, du Canon d'Avicenne, Rome, 1593	24
Figure 3: L'Homme du Vitruve, par Leonardo De Vinci.....	25
Figure 4: Schéma de la synapse .....	28
Figure 5: EEG normal VS EEG d'une crise épileptique.....	29
Figure 6: Topographie et sémiologie des crises partielles .....	33
Figure 7: Décharge de pointes-ondes au cours d'une absence typique.....	33
Figure 8: Fisher et al. instruction manual for the ILAE 2017, operational classification of seizure types.....	35
Figure 9: Tracé d'EEG d'un syndrome de West montrant une hypersyrie ..... 36	36
Figure 10: Les différentes cibles pharmacologiques des antiépileptiques.....	48
Figure 11: Mise en place du générateur et de la sonde.....	57
Figure 12: Population et densité de population au Liban .....	68
Figure 13: Doses recommandées des AE de 2ème génération selon le NICE, la DDJ et l'AMM ...	76
Figure 14: Doses recommandées des AE de 2ème génération selon le NICE, la DDJ et l'AMM ...	77
Figure 15: Doses recommandées des AE de 3ème génération selon le NICE, la DDJ et l'AMM ...	78
Figure 16: Classement des doses par rapport à la dose recommandée .....	79
Figure 17: Répartition des traitements chez les patients .....	81
Figure 18: Conformité du dosage des antiépileptiques prescrits pour 401 patients en fonction des recommandations internationales .....	82
Figure 19: Comparaison des conformités des doses en fonction de la génération de l'AE .....	86
Figure 20: Conformité des traitements de 1 <sup>ère</sup> génération selon l'AMM, la DDJ et la NICE .....	88
Figure 21: Conformité des traitements de 2ème génération selon l'AMM, la DDJ et la NICE .....	90
Figure 22: Conformité des traitements de 3ème génération selon l'AMM, la DDJ et la NICE .....	91
Figure 23: Répartition du sous dosage selon l'AMM .....	93
Figure 24: Répartition du sous dosage selon la DDJ.....	94
Figure 25: Répartition du sous dosage selon la NICE .....	95

## Table des tableaux

---

Tableau 1: Les différents AE présents sur le marché français aujourd’hui, leurs noms commerciaux, leurs dosages ainsi que leurs différentes présentations galéniques .....	41
Tableau 2: Les principales propriétés pharmacocinétiques des AE commercialisés sur le marché : Les principales propriétés pharmacocinétiques des AE commercialisés sur le marché .....	45
Tableau 3: Les principaux effets secondaires des antiépileptiques sur le marché .....	49
Tableau 4: Répartition de la population dans les aires urbaines libanaises.....	68
Tableau 5: Récapitulatif des caractéristiques des patients étudiés .....	80
Tableau 6: Conformité des doses en fonction des paramètres étudiés selon l’AMM .....	83
Tableau 7: Conformité des doses en fonction des paramètres étudiés selon la DDJ .....	84
Tableau 8: Conformité des doses en fonction des paramètres étudiés selon le NICE .....	84



## Liste des abréviations

---

AE :	Antiépileptique
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ATC :	Anatomical therapeutic chemical
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
BZD :	Benzodiazépines
CNEP :	Crises non épileptiques psychogènes
CNSS :	Caisse nationale de sécurité sociale
COOP :	Coopérative des fonctionnaires du secteur public
CYP :	Cytochrome
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DDJ :	Dose Définie Journalière
EEG :	Électroencéphalogramme
EME :	État de Mal Épileptique
EPPR :	Épilepsies partielles pharmaco-résistantes
FDA :	Food and Drug Administration
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
HAS :	Haute Autorité de Santé
HCR :	Agence des Nations Unies pour les réfugiés
IM :	Intramusculaire
INR :	International Normalized Ratio
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
LICE :	Ligue Internationale Contre l'Épilepsie
LP :	Libération prolongée
MAE :	Médicament antiépileptique
MSP :	Ministère de la santé publique
NHS :	National Health System
NICE :	National Institute for Health and Care Excellence

OMS :	Organisation mondiale de la santé
ONG :	Organisations non gouvernementales
PIH :	Prescription initiale hospitalière réservée aux neurologues ou pédiatres
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
RH :	Réservé à l'usage hospitalier
SRLF :	Société de réanimation de langue française
UNRWA :	Office de secours et de travaux des Nations unies pour les réfugiés
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VNS :	Stimulation du nerf vague VNS

# Introduction

---

L'épilepsie est une maladie neurologique non transmissible qui se caractérise par la répétition de crises imprévisibles, soudaines et souvent très brèves qui prennent des formes et des aspects très divers **(1)**. C'est la raison pour laquelle on parle des épilepsies et non d'une épilepsie.

L'épilepsie est la deuxième pathologie neurologique en France après les démences, elle touche près de 650 000 personnes dont la moitié a moins de 20 ans et 1/3 résistent à tous les traitements. On compte près de 50 millions épileptiques dans le monde entier dont 80 % résident dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (WHO, Février 2018). Selon les derniers chiffres de l'OMS, plus de 700 000 personnes sont atteintes d'épilepsies dans le monde arabe. Malgré les avancées thérapeutiques remarquées depuis la deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, l'épilepsie reste une maladie méconnue par le grand public. Une méconnaissance qui impacte la vie quotidienne des sujets épileptiques et qui leur conduit à vivre avec une double crainte : la survenue d'une crise et la stigmatisation des autres.

Cette thèse est divisée en deux parties : la première est une revue de la littérature globale sur l'épilepsie avec notamment un tracé historique de la maladie et ses traitements, le diagnostic, la classification et les différentes modalités de prise en charge. Par ailleurs, la deuxième partie est représentée sous forme d'enquête auprès de 401 patients adultes épileptiques dans les cabinets de Beyrouth et ses banlieues. Elle s'intéresse à évaluer la conformité des doses prescrites chez ces patients en les comparant à des normes internationales et européennes.

Source d'une mauvaise observance par le patient et à l'origine d'un échec de la stratégie thérapeutique optée par le neurologue, la non-conformité des doses dans cette thèse est étudiée en fonction de plusieurs paramètres prédéfinis afin de réaliser un état de lieu sur l'harmonisation des modalités de prescription des antiépileptiques au Liban en fonction des recommandations internationales.

# I Revue de bibliographie

---

## I.1 Tracé historique : Principaux repères chronologiques

Le mot « épilepsie », du latin *epilepsia*, dérive du grec *epilambanein* et signifie « saisir » ou « attaquer par surprise » ce qui décrit l'aspect imprévisible des crises associées à la maladie. Les premières traces sur l'épilepsie remontent à la préhistoire où le crâne représentait une considération particulière. On a longtemps cru que les interventions menées sur les crânes par l'Homme du Paléolithique, l'âge de la pierre ancienne, définie comme la plus longue partie de la préhistoire, avaient une notion de rite **(2)** qui n'a disparu qu'avec les pratiques des chirurgiens du Néolithique, l'âge de la pierre polie, où on assistait à des nouvelles techniques de perforations crâniennes telles que le découpage, le grattage et le perçage. Ces techniques qui consistent à faire un « trou dans la tête » à des fins thérapeutiques notamment dans le traitement d'un traumatisme crânien, d'hystérie et d'épilepsie connaissent le terme général : la trépanation **(3)**.

Dans l'antiquité, les indiens parlaient de l'apasmara qui veut dire « perte de connaissance ». Une description des aspects symptomatologiques de l'épilepsie ainsi que des références portant sur l'étiologie, le diagnostic et les traitements, figure dans le traité de la médecine ayurvédique connu sous le nom de « Charaka Samhita ».

Avec la découverte de l'écriture en Mésopotamie, 3000 ans av. J.-C., on a commencé de parler des premiers témoignages sur la maladie. La tablette babylonienne, considérée comme une des plus anciens récits détaillés de l'épilepsie, présente aujourd'hui dans le British Museum, a souligné pour la première fois la conception surnaturelle de la maladie. A cette époque, on associait chaque type de crise à un esprit ou un dieu maléfisant d'où le traitement spirituel des patients épileptiques **(4)**.

400 ans av. J.-C., Hippocrate commence à démythifier l'épilepsie et les idées reçues sur une « maladie sacrée et sainte ». Dès lors, le caractère organique d'une pathologie résultante d'un dérèglement cérébral prendra le dessus sur les croyances divines. Hippocrate propose une explication de la maladie en se basant à la théorie des humeurs. Il croit qu'un souffle au niveau de l'encéphale se manifestant par un flux excédentaire de flegme, fluide froid et humide, sera à l'origine des convulsions, des délires et de la perte de conscience. En effet, l'auteur du *corpus hippocratique* tissait le lien entre l'équilibre des humeurs (la crase) et la stabilité physiologique dans l'organisme humain, ainsi que toute rupture (dyscrasie) au niveau des quatre humeurs se traduit par des symptômes d'une épilepsie de type grand mal **(5)**.

Dans son traité de la *Maladie Sacrée*, Hippocrate pose des arguments pour confirmer la nature non divine de l'épilepsie : si cette maladie est d'origine divine, elle doit affecter autant les bilieux (personnes avec un tempérament chaud dont l'afflux de la bile sera un critère caractéristique) que les flegmatiques. Or, la maladie touche naturellement les flegmatiques ce qui nie le caractère divin véhiculé par les guérisseurs et les pratiques des magoi dans la Grèce ancienne **(6)**. Avec l'élaboration des philosophes grecs anciens sur la notion de la maladie sacrée et les contributions des autres auteurs hippocratiques, une médecine rationnelle qui se construit autour de l'observation vient de prendre la place d'une médecine des imposteurs qui abusent de la foi et de la crédulité populaire. Quant aux traitements, l'école hippocratique attaque toutes les branches de la médecine classique qu'elle qualifiait de « charlatanisme », elle se moquait de l'interdiction de certains types de viande et de poisson aux sujets épileptiques ainsi que de la relation établie entre le port des vêtements de couleur noire et la survenue des crises. Bien que les médecins hippocratiques ironisent sur les pratiques de ces « imposteurs », ils tombent souvent en contradiction avec le discours de la *Maladie Sacrée* et se servaient de ces idées véhiculées pour approuver l'efficacité de ce qu'ils proposaient. Cela dit, les méthodes des guérisseurs, souvent dénigrées par les hippocratiques, semblent très proches de celles des autres branches de la médecine, et que le rejet de ces dernières par la société n'est qu'un mythe hippocratique sous prétexte de concurrence **(7)**.

A l'époque romaine le côté paradoxal de la maladie continue à susciter des questions sur les origines des crises, les facteurs favorisants, les traitements utilisés ainsi que leur efficacité. La médecine domestique basée sur des croyances religieuses et des invocations traditionnelles occupait toujours une grande place à Rome. Néanmoins, l'œuvre de Galien reste la plus importante production du monde grec : « il a tout lu, presque tout compris, trié, critiqué, réorganisé ». C'est comme ça que la philologue et l'historienne française Danielle Gourevitch, dont les principaux travaux portaient sur la place de la femme et la médecine dans l'antiquité greco-romaine, présente Galien comme « le meilleur médecin de son temps » **(8)**.

Galien était fasciné par les concepts hippocratiques qui consistent à interpréter les causes de la maladie en se basant sur les symptômes aperçus. Il cite Hippocrate une centaine de fois dans son traité « les facultés naturelles ». Dans un autre traité « Le pronostic », Galien décrit les étapes à suivre pour consulter un patient : l'écoute, la prise de pouls, l'analyse des selles et des urines... Il propose ensuite une diète à base de saignées, céréales, viandes blanches, et un traitement

phytothérapeutique en dernier recours **(9)**.

Pour Galien, la profession du médecin ne se limite pas à un simple acte médical. Le médecin est un spécialiste qui doit cumuler des connaissances physiologiques, philosophiques, anthropologiques et éthiques pour exercer l'art de guérir. Galien reproche aux médecins grecs dits « empiriques » tel que Philinos de Cos, disciple d'Hérophile, leur méthodologie pratique qui se concentre sur les dissections du corps humain et tient particulièrement à l'héritage hippocratique pour comprendre la symptomatologie et l'étiologie des maladies. Mais malgré la guerre déclarée à la secte empirique, Galien se servait des notions anatomophysiologiques qu'Erasistrate et l'école d'Alexandrie apportait notamment dans la neuroanatomie. Et c'est avec lui qu'apparut le mot « aura » pour la première fois dans un contexte de description des prémisses, ressenties uniquement par le malade, déclenchant le commencement d'une crise convulsive.

L'intérêt de l'apport galénique s'opère à différents niveaux dans les branches de la médecine antique, son plus caractéristique est sa qualité de chercheur qui le menait à explorer les théories de nombreux médecins et théoriciens de son époque en ayant un seul objectif, servir la science : « Il me suffit d'avoir rappelé ce qu'on dit de la génération de la corruption, des humeurs d'Hippocrate, Platon, Aristote, Praxagore, Dioclès, et beaucoup d'autres anciens ; car je n'ai pas jugé convenable de transporter dans ce livre tout ce qu'ils ont parfaitement bien écrit sur ce sujet. Je me suis borné, à propos de chaque question, à en dire assez pour engager les lecteurs, s'ils ne sont pas dépourvus de sens, à étudier les écrits des anciens, et pour les aider plus aisément à comprendre ces écrits » **(10)**.

Après la chute de l'Empire Romain d'Occident et la christianisation progressive des sociétés européennes, la guérison d'un épileptique est considérée comme un miracle de Jésus-Christ : « Il est le symbole de l'humanité sourde à la Bonne nouvelle amenée par le Messie ».

Dans plusieurs récits évangéliques, on évoque les crises épileptiques et les convulsions et on faisait souvent appel au Christ pour « chasser le démon ». Bien que l'ambiguïté s'avère claire dans l'interprétation des évangélistes sur le concept de « guérison » et d'« exorcisme », le chapitre 17 de l'évangile de Mathieu revient sur le « pouvoir de guérir » résultant d'une force divine. Cette force du Christ a réussi quand les disciples ont échoué : « Seigneur, aie pitié de mon fils, qui est lunatique, et qui souffre cruellement ; il tombe souvent dans le feu, et souvent dans l'eau. Je l'ai amené à tes disciples, et ils n'ont pas pu le guérir ».

Une des illustrations fortes des premiers temps du catholicisme et l'impact de la force divine attribuée au Christ est démontrée dans le tableau de Raphael « la transfiguration du Christ » où apparait un jeune malade, soutenu par son père, en présence d'un apôtre qui fait signe une lumière qui vient du ciel : « Seul le Fils de Dieu, le vainqueur des ténèbres, la Lumière Divine, peut donner la guérison et la vie ».



Figure 1: La transfiguration, par Raphael (musée du Vatican)

Moins d'un siècle après la mort de Mahomet, l'expansion de l'islam en Europe qui, à cette époque, sombre dans des siècles obscurs, se fait par des conquêtes militaires et s'accompagne d'une transmission du savoir médical hérité du monde hellénistique et enrichi par l'apport des grands médecins omeyyades, abbassides et fatimides. A la fin du IXème siècle, on commence à parler de l'âge d'or de la science arabe avec l'apparition des « maisons de la sagesse » (Dar El Hikma), une sorte d'institutions académiques tels que les bibliothèques, les observatoires, les hôpitaux qui ont joué un rôle majeur dans la collecte et la diffusion des connaissances médicales antiques, perses, chinoises et indiennes. **(11)**

Ainsi ont émergé les échanges entre l'Orient et l'Occident et on a connu certains célèbres médecins tel qu'Avicenne (Ibin Sina), qualifié « le prince des savants », qui a défini l'épilepsie et les crises épileptiques : « L'épilepsie est une maladie qui handicape les sens, le mouvement et la marche. Ceci est le résultat d'un blocage. Souvent il s'agit d'une crise qui résulte d'une anomalie située dans la partie avant du ventricule du cerveau [...] et il est dès lors donc impossible au malade de rester en position debout ».

Le « *Canon* » d'Avicenne, traduit à l'école de Tolède par Gérard de Crémone au XIIème siècle, est considéré comme une source primordiale de toutes les sciences médicales du moyen âge. C'est le fruit de toutes les discussions de Galien, Aristote et Averroès.

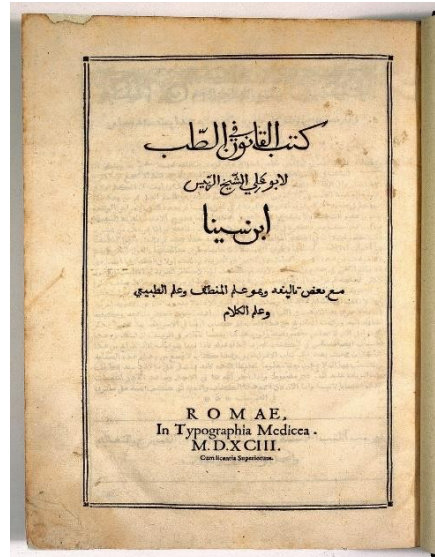


Figure 2: Première édition occidentale imprimée en arabe, du *Canon* d'Avicenne, Rome, 1593

D'un point de vue historique, la découverte de l'Amérique en 1492 fut l'évènement marquant du début d'une époque où on assistait à une révolution scientifique, littéraire et artistique. La Renaissance qui s'étend sur deux siècles et demi, se libère petit à petit des contraintes traditionnelles et spiritueuses connues au moyen-âge.

Sur le plan médical, la bonne connaissance de l'anatomie et les dissections pratiquées ont ouvert la voie à des découvertes physiologiques. Ce progrès est considéré par certains chercheurs le fruit des travaux des grands médecins de cette période : Ambroise Paré, Michel Servet, Girolamo Fracastoro, André Vésale et Paracelse. Cependant, l'apport scientifique n'était pas limité à des médecins, et c'est avec les dessins anatomiques de Leonard De Vinci que le public ait connu la relation entre les différentes parties du corps et le fonctionnement des muscles et des organes.

**(12)**

De Vinci, dans une étude des travaux de l'architecte romain Vitruve, reprend un dessin illustrant les proportions idéales du corps humain. Cette image, qui montre un homme au centre d'un cercle et d'un carré, est connue comme "*L'homme du Vitruve*", et est devenue le symbole par excellence de la Renaissance.



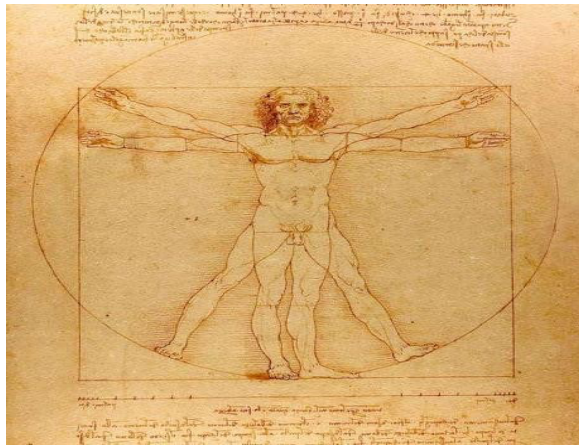


Figure 3: L'Homme du Vitruve, par Leonardo De Vinci

Paracelse, l'un des plus grands médecins de tous les temps, s'est intéressé à l'étude des maladies mentales ainsi qu'à leurs aspects symptomatologiques. Il rejette l'influence diabolique dans la survenue de l'épilepsie et tisse un lien avec la composante psychique en abordant le conscient et l'inconscient chez les sujets atteints des affections neurologiques. Dans son ouvrage « La Grande Chirurgie » (1567), il emploie le mot « frénésie » et le définit comme un délire furieux qui se manifeste par des tremblements qui peut aller jusqu'à des convulsions menaçantes mortelles. En parallèle, Paracelse, qui affirme le caractère organique de la maladie chez les humains et les animaux, s'intéresse à traiter les crises par la phytothérapie. Une des plantes qui figure dans l'« *Herbarius* » (traduit en français par Charles Le Brun, 1987) est L'Hellébore, réputée pour soigner l'épilepsie, qui doit être extraite sous certaines conditions en rapport avec le climat, la lune et le système solaire **(13)**.

En 1770, Samuel Auguste Tissot publie son ouvrage « *Traité des nerfs et de leurs maladies* » dans lequel le Tome 3 sera consacré à l'épilepsie. Cette publication est considérée comme la première représentation globale de la maladie depuis les antiquités. L'importance de Tissot réside dans ses recherches qui aboutissent à différencier les épilepsies « essentielles » de celles « idiopathiques » et à distinguer les causes extérieures « déterminantes » des causes « prédisposantes ». Il s'intéresse également aux aspects cliniques des crises, notamment les absences, ainsi qu'à leurs modes de survenue et il commence à poser le pronostic relatif à chaque type d'épilepsie et les traitements adéquats.

Au cours du XVIII<sup>e</sup>, Théodore Herpin, neurologue franco-suisse, décrit l'épilepsie myoclonique juvénile. Il fait la distinction entre crises partielles et généralisées et s'intéresse à la phase prodromique de la maladie. Dans son ouvrage « *Du pronostic et du traitement curatif de*

*l'épilepsie* », publié en 1852, Herpin propose un système de classification échelonné avec des degrés associés à des symptômes décrits sur ses patients dans son cabinet privé (14).

Les XIX<sup>ème</sup> et XX<sup>ème</sup> siècles sont marqués par des progrès scientifiques majeurs, notamment dans le domaine de la neurologie. Deux figures emblématiques de la neurologie moderne, Jean-Martin Charcot et John Hughlings Jackson, ont apporté des explications et des analyses détaillées sur l'épilepsie à différents niveaux : médical, clinique et philosophique.

Charcot a évoqué pour la première fois le terme associé « hystéro-épilepsie » et il employait l'hypnose comme outil de diagnostic dans ses études sur l'hystérie à l'hôpital Salpêtrière à Paris. Il décrit les symptômes d'une « nouvelle maladie » : contorsions, évanouissements, baisse de la conscience. Quant à Jackson, il définit la crise épileptique comme *la survenue épisodique d'une décharge brusque, excessive et rapide d'une population plus ou moins étendue de neurones qui constituent la substance grise de l'encéphale*. Jackson met l'idée sur la variation de type de crise en fonction de la localisation et de la nature des décharges électrochimiques.

L'électroencéphalographie, une technique d'exploration cérébrale qui permet de donner une idée sur l'activité neurophysiologique du cerveau, fut une avancée majeure au XX<sup>ème</sup> siècle. L'idée a été attribuée à un médecin britannique Richard Caton mais c'est le neurologue allemand Hans Berger qui a initié en 1924 la localisation des foyers épileptogènes à l'origine des crises en se basant sur les théories jacksoniennes.

En parallèle, les traitements médicamenteux de l'épilepsie ont reconnu un progrès majeur au XX<sup>ème</sup> siècle. Jusqu'à 1912, le bromure de potassium est considéré comme le seul médicament, possédant des propriétés antispasmodiques et sédatives, à traiter les épilepsies. Dès lors, avec la découverte du phénobarbital, appartenant à la famille des barbituriques, on commence à parler d'un médicament antiépileptique. La phénytoïne, la deuxième molécule mise sur le marché (1938), tel que le phénobarbital, aussi active sur les crises partielles que celles généralisées, elle engendre une toxicité plus importante que celle vue avec le phénobarbital ce qui rend son utilisation plus délicate. Plus tard, de nombreuses molécules apparurent avec des indications plus précises ce qui va nous permettre de les classer en fonction de leurs cibles chimiques et par la suite par leurs mécanismes d'action pharmacologique.

## **I.2 Physiopathologie des épilepsies**

### **I.2.1 Définition**

L'épilepsie est une maladie neurologique qui se caractérise par un fonctionnement anormal du cerveau. Par simple analogie avec la cardiologie où on parle des troubles de rythmes, on peut parler d'une pathologie des rythmes cérébraux. Elle se traduit par la répétition de crises imprévisibles et souvent très brèves. La variation des formes et de l'intensité de ces crises nous permet d'évoquer des « épilepsies » plutôt qu'une « épilepsie ». Ainsi, il existe une variété des symptômes : convulsions, contractions musculaires, hallucinations sensorielles, mouvements anormaux incontrôlables, absences et perte de conscience. **(15)**

En 2014, et en se basant sur une proposition donnée en 2005 par Fischer (Fischer et al., 2005), la LICE a aussi formulé une nouvelle définition clinique pratique de l'épilepsie : une maladie cérébrale définie par au moins un des trois critères suivants :

- ✓ Survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
- ✓ Survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) avec une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observée après deux crises non provoquées
- ✓ Diagnostic d'un syndrome épileptique

### **I.2.2 Notions physiologiques**

Le neurone est l'unité de travail de base du cerveau. La transmission de l'influx nerveux se fait par l'intermédiaire d'une substance chimique « neurotransmetteur », sécrétée par un neurone émetteur qui va aller agir au niveau d'un neurone récepteur. Cette propagation est soumise à des conditions de modifications de concentration des anions et des cations de part et d'autre de la membrane cellulaire. Et c'est cette différence de gradient d'ions entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule qui est à l'origine du potentiel d'action ou l'influx nerveux.

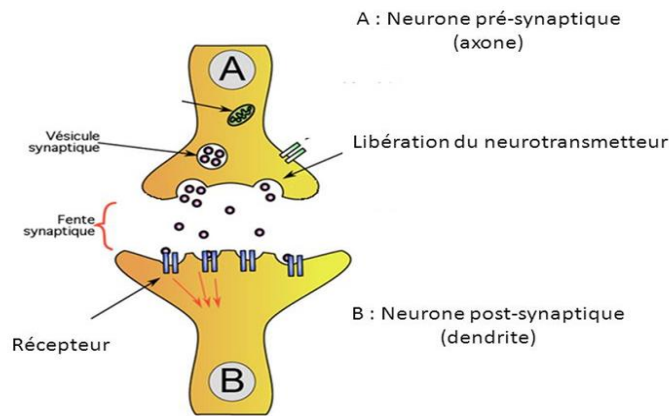


Figure 4: Schéma de la synapse (16)

On va faire la différence entre neurotransmetteurs excitateurs tels que l'acétylcholine, le glutamate et l'acide aspartique qui favorisent l'entrée des ions positifs ( $\text{Na}^+$ ) et les neurotransmetteurs inhibiteurs tels que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui favorisent l'entrée des ions négatifs ( $\text{Cl}^-$ ).

Un fonctionnement normal du cerveau est le fruit de cet équilibre entre excitabilité et inhibition des cellules nerveuses. Une crise épileptique est la conséquence d'une rupture de cet équilibre. Elle est définie comme une décharge électrique qui se répète spontanément. Si les décharges restent localisées au niveau d'une partie du cortex cérébral, on parle d'une crise partielle. En revanche, si les décharges se propagent dans différentes parties du cortex et dans la profondeur du cerveau, on parle d'une crise généralisée.

### I.2.3 Mécanismes biologiques

Au repos, les concentrations plasmatiques des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire sont stables, On parle d'un potentiel de repos équivalent à  $-70$  mV. Les canaux transmembranaires sont responsables d'un passage passif des ions et une dépolarisation de la membrane à partir d'un seuil de  $20$  mV. Ceci induit une propagation d'un potentiel d'action sous forme d'influx nerveux.

Dans le cas d'une crise épileptique, on assiste à une mutation au niveau d'un canal transmembranaire (sodique par exemple) qui va s'ouvrir trop tôt et/ou trop longtemps, le neurone va se dépolariser et générer plusieurs potentiels d'action au lieu d'un seul normal à la suite d'une stimulation. C'est ainsi que le neurone se décharge et une crise se reproduit et c'est le principe d'une hyperexcitabilité neuronale qui va former les foyers épileptogènes.

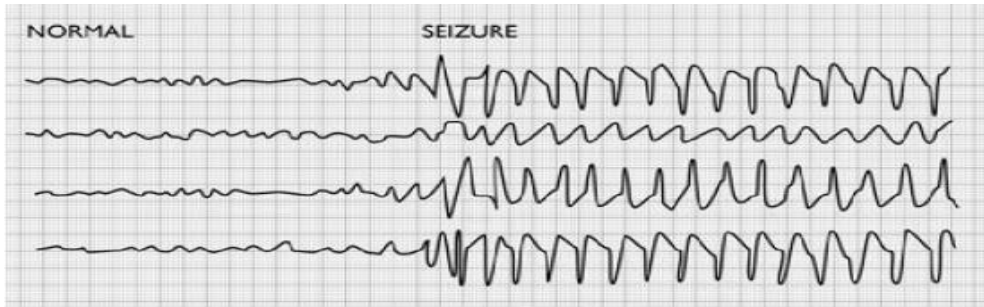


Figure 5: EEG normal VS EEG d'une crise épileptique (17)

Une crise épileptique est souvent la résultante d'une excitation anormale associée à une défaillance d'inhibition. Deux grands systèmes sont impliqués dans ces mécanismes :

- A- Le système excitateur du glutamate : qui fait entrer les ions sodium dans la cellule ce qui va diminuer l'hyperpolarisation et exciter ensuite le neurone.
- B- Le système inhibiteur du GABA : qui fait entrer des ions chlore ce qui va augmenter l'hyperpolarisation et inhiber le neurone.

Ces deux systèmes qui impliquent des canaux dépendants de certaines substances appelées « neurotransmetteurs » vont servir de modèle pour nombreux molécules mises sur le marché, utilisées pour traiter les épilepsies partielles et/ou généralisées.

#### 1.2.4 Causes des épilepsies

Selon l'origine des crises, on peut classifier les épilepsies en deux grands groupes :

- Les épilepsies symptomatiques : Elles sont la conséquence des lésions de l'encéphale. Différents facteurs acquis sont à l'origine de ces lésions, on peut citer, entre autres : les tumeurs cérébrales, les traumatismes crâniens, les infections et les atteintes vasculaires, les intoxications chroniques (alcool, plomb...)
- Les épilepsies idiopathiques : Elles ont souvent un caractère familial. Les crises surviennent chez des sujets normaux où on a une absence des lésions cérébrales. Les prédispositions héréditaires sont évoquées en première ligne contrairement aux facteurs acquis, qui, eux, seront négligeables. Plusieurs études (18,19) ont montré le lien étroit entre la génétique et les syndromes épileptiques. Les mutations touchent d'une manière globale les canaux sodiques ce qui affecte la balance excitabilité/inhibition des neurones. Le plus souvent, des variations génétiques coexistent dans plusieurs gènes et c'est le

nombre et la combinaison de ces variations qui contribuent à la pathologie. Les prédispositions génétiques peuvent être renforcées par des facteurs épisodiques qui vont jouer le rôle des facteurs déclenchants. On peut citer parmi ces derniers :

- Les troubles métaboliques : hypocalcémie, hypoglycémie...
- Les déséquilibres hormonaux (crises cataméniales)
- Les stimulations sensorielles et audiovisuelles (on parle d'une épilepsie photosensible)
- Les facteurs psychoactifs
- Le sommeil (crises morphéiques)

Dans le cas où l'étiologie reste inconnue, et les crises épileptiques ne sont pas classifiées dans les deux autres types, l'épilepsie est considérée alors cryptogénique (inconnue).

### **I.3 Diagnostic et classification des épilepsies**

#### **I.3.1 Diagnostic des crises**

Le diagnostic de crise d'épilepsie repose avant tout sur un diagnostic clinique d'interrogatoire (description de la crise par le patient et surtout par les témoins ayant assisté au malaise).

Les arguments cliniques en faveur du diagnostic sont :

- Le caractère bref des symptômes
- Le caractère stéréotypé des symptômes
- La succession chronologique des symptômes
- Une éventuelle confusion après la crise
- Une éventuelle morsure du bord latéral de la langue

L'EEG est utile pour confirmer le diagnostic de crise d'épilepsie et aider à sa classification. Il est pratiqué pour appuyer le diagnostic de l'épilepsie chez une personne dont les antécédents cliniques montrent que la crise est probablement d'origine épileptique.

Un bilan complémentaire sera requis en cas de première crise pour en déterminer la cause :

- IRM cérébrale dans un délai rapide, voire urgent en cas de signes d'appel de gravité pour rechercher une lésion cérébrale (contexte de traumatisme crânien avec chute, traitement par anticoagulants...)
- Bilan biologique pour rechercher un facteur déclenchant (troubles métaboliques, déséquilibres hormonaux...) clinique (ex : caryotype)

### **I.3.2 Définition de quelques notions cliniques**

La crise est une décharge électrique non contrôlée dans le cerveau qui peut se traduire sous différents symptômes cliniques : convulsions, morsure de la langue, fixité de regard, secousses, perte d'urines, automatismes.

La convulsion est crise avec une altération importante de l'activité motrice.

Les automatismes sont des actes involontaires qui accompagnent les crises comme mâchonner, tripoter un bouton ou parler. Le plus souvent, le patient n'en est pas conscient et ne s'en souvient pas.

L'aura est le premier symptôme de la crise ressenti par le patient. L'aura peut-être le seul phénomène de la crise ou se poursuivre par une crise plus intense avec perte de connaissance, et parfois par une convulsion **(20)**.

### **I.3.3 Classification des épilepsies**

Il n'est pas facile de mener une classification majeure des épilepsies sans se référer à un critère de base ou à un point de départ qui repose sur un diagnostic confirmé. Avant de détailler les différentes terminologies et les éléments qui permettent de classer les crises, les épilepsies ainsi que les syndromes épileptiques, il faut tout d'abord éliminer toute source d'erreur qui peut conduire à un diagnostic faussé des épilepsies.

Parmi les crises assimilées à des crises épileptiques, on peut citer :

- Les crises occasionnelles fébriles (infection intracrânienne, cas de méningo-encéphalite, neuropaludisme...) et celles non fébriles avec différentes étiologies : métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hypomagnésémie), toxiques (plomb, insecticides, monoxyde de carbone, médicaments, alcool), vasculaires (thrombose, hémorragie), traumatiques (hématome extra ou sous-dural).
- Les phénomènes paroxystiques non épileptiques : syncope convulsivante, parasomnies.

- Les crises non épileptiques psychogènes (CNEP) ou crises pseudo-épileptiques. A la différence des crises épileptiques qui impliquent un dérèglement électrophysiologique, les CNEP révèlent du caractère névrotique émotionnel.

Depuis 1981, la ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) veille à établir une classification commune à tous les pays en se basant sur différentes notions cliniques et étiologiques. Cette classification prend en compte les types de crises et les résultats obtenus par neuro-imagerie et par électroencéphalogramme (EEG).

### **I.3.3.1 Classification des crises**

La LICE propose des classifications actualisées afin de limiter le nombre de patients inclassables et pour mieux adapter le traitement aux sujets concernés. La dernière classification 2017 se fait à trois niveaux : le type de crise, le type de l'épilepsie et le syndrome épileptique. A chaque niveau de classification, on cherche à identifier deux choses. D'une part, les comorbidités qui vont, dans un premier temps, aider le neurologue à identifier le profil physiopathologique de chaque patient, poser le diagnostic dans un second temps, et enfin, envisager une meilleure prise en charge thérapeutique et psycho-sociale. D'autre part, l'étiologie, qui permet de répertorier les épilepsies en fonction des origines des crises, et faciliter l'orientation de choix du traitement pharmacologique.

On distingue deux grands types de crises : partielle et généralisée. On parle d'une **crise partielle** quand celle-ci touche une seule partie du cerveau. Ce type de crise touche près de 60% des sujets épileptiques. Les crises partielles peuvent être simples lorsque le contact avec le monde extérieur est préservé et qu'on n'assiste pas à des automatismes verbaux et oro-alimentaires. Le plus souvent, ces crises sont accompagnées de signes moteurs, sensoriels et végétatifs. Au contraire, les crises partielles complexes se caractérisent par des troubles de conscience et des mouvements involontaires.

Toute crise partielle peut évoluer vers une crise secondairement généralisée tonico-clonique. Contrairement à la crise généralisée tonico-clonique primitive, le début sera alors asymétrique, la phase tonique initiale affectant l'hémicorps controlatéral au foyer épileptique. Ici, on parle des crises partielles secondairement généralisées.



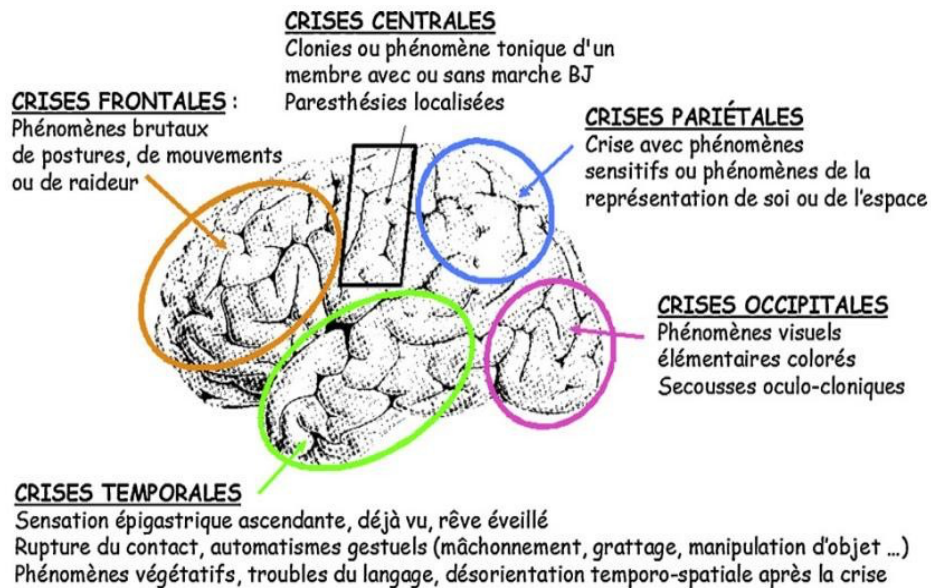


Figure 6: Topographie et sémiologie des crises partielles (21)

On parle de **crise généralisée** lorsqu'elle intéresse les deux hémisphères cérébraux. Les manifestations d'une crise généralisée peuvent aller d'une simple absence à des crises typiques avec des symptômes moteurs bilatéraux. On distingue :

- Les absences : Anciennement appelées « Petit mal ». Peuvent être typiques ou atypiques. Sont habituellement observées chez l'enfant et caractérisées par une suspension de conscience et d'activité, accompagnée d'une fixité de regard. Cela peut durer 10 secondes en moyenne dans le cas des crises typiques et 20 secondes dans celles atypiques, toujours sans dépasser une minute. Les absences typiques se traduisent par des pointes-ondes de 3 cycles par seconde sur l'EEG. Quant aux absences atypiques, les pointes-ondes sur l'EEG sont plus lentes, de l'ordre de 2,5 cycles par seconde et cliniquement on assiste souvent à une suspension incomplète de la conscience.

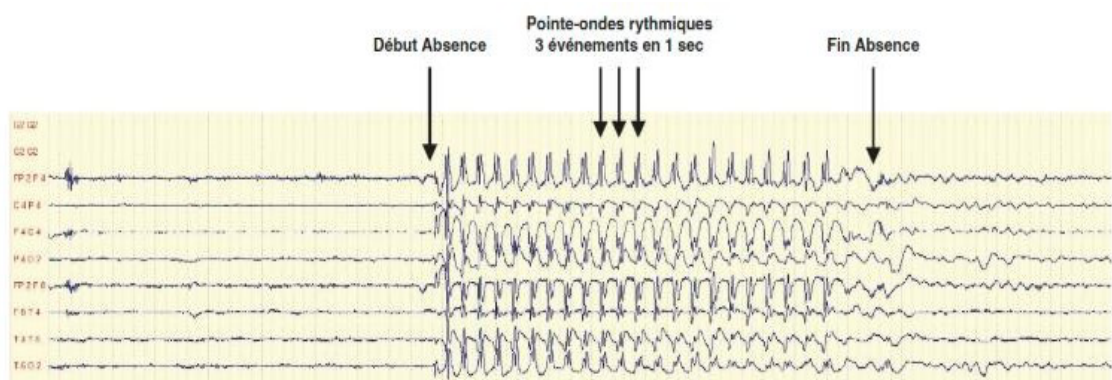


Figure 7: Décharge de pointes-ondes au cours d'une absence typique (22)

- Les crises cloniques : caractérisées par des contractions plus ou moins rythmiques d'un groupe de muscles. Le cou, les bras et les muscles faciaux sont le plus fréquemment impliqués. Ce type de crises est surtout observé dans les encéphalopathies épileptiques.
- Les crises myocloniques : Il s'agit des secousses musculaires involontaires, soudaines et intenses. Elles intéressent les jambes, les bras, le tronc et le cou. Elles sont de durée brève et peuvent entraîner des chutes.
- Les crises toniques : caractérisées par une raideur musculaire, accompagnée ou non d'une altération de la conscience. Une crise tonique est souvent bilatérale et touche l'ensemble de la musculature du corps. Néanmoins, elle peut être limitée à la musculature axiale et s'accompagne des chutes traumatisantes.
- Les crises atoniques : Dans ce type de crises, on assiste à une perte brusque du tonus musculaire avec des chutes traumatisantes. Elles sont principalement observées dans les encéphalopathies épileptiques.
- Les crises tonico-cloniques : Aussi appelée « Grand mal », la crise tonico-clonique est la crise la plus habituelle parmi les crises généralisées. Elle débute parfois par un cri et elle se manifeste avec une succession de 3 phases : une phase tonique avec une perte de conscience, suivie d'une phase clonique comportant des secousses, et se conclut avec une phase dite « résolutive » où le patient reprend une respiration bruyante avec des signes de confusions et léthargie qui précèdent l'arrêt de la crise. **(21)**

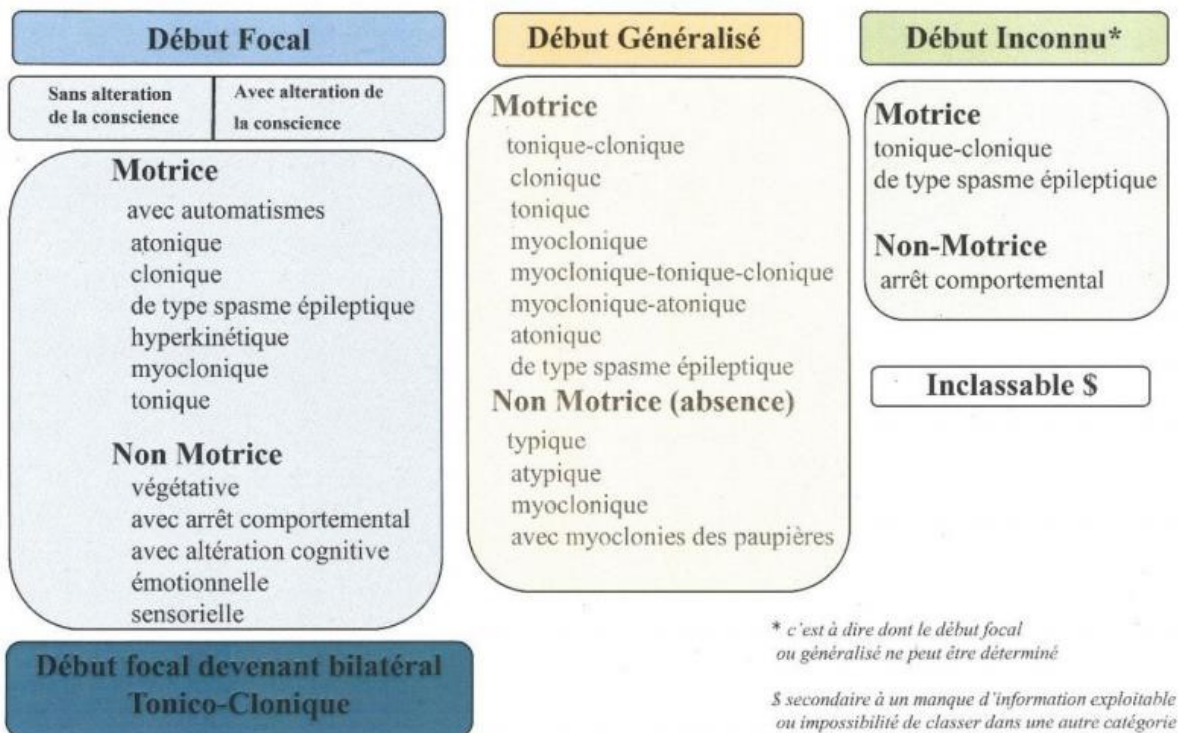


Figure 8: Fisher et al. instruction manual for the ILAE 2017, operational classification of seizure types.

### I.3.3.2 Classification des syndromes

Un syndrome épileptique est défini par : le type de crise qui le compose, son étiologie, son âge de début. Le fait d'identifier le syndrome permettra d'émettre un pronostic. Ainsi, on aura une réponse au traitement (pharmacosensibilité, pharmacorésistance), de l'évolution probable (guérison, pronostic péjoratif, pharmacodépendance imposant le maintien du traitement).

Que les crises soient partielles ou généralisées, l'épilepsie peut être :

- **Idiopathique** liée à une prédisposition génétique
- **Symptomatique** de cause connue
- **Cryptogénique** présumée symptomatique mais de cause inconnue

### I.3.3.3 Les encéphalopathies épileptiques

Une nouvelle terminologie apparaît en 2006 avec la définition des encéphalopathies épileptiques « c'est la situation où l'activité épileptique elle-même contribue à des graves déficiences cognitives et comportementales au-delà de ce que la pathologie sous-jacente seule (ex. malformation corticale) pourrait provoquer. Ces déficiences peuvent évoluer et s'aggraver avec

le temps » **(24)**.

Le terme « encéphalopathie épileptique » est réservé pour les formes d'épilepsie grave qui ont débuté à la petite ou grande enfance. On distingue :

- Le syndrome de West : constitué d'une triade diagnostique caractéristique : survenue de salves de spasmes en flexion ou parfois en extension, régression du développement mental et observation en électroencéphalographie d'un tracé hypersarythmique **(25)**.
- L'hypsarythmie est une anomalie de l'EEG constituée d'une activité d'ondes asynchrones et irrégulières sans aspect répétitif rythmique. Il survient dans les premiers mois de la vie, le plus souvent vers l'âge de 5 mois. Cependant, il peut survenir exceptionnellement dès la naissance et jusqu'à l'âge de 6 ans.

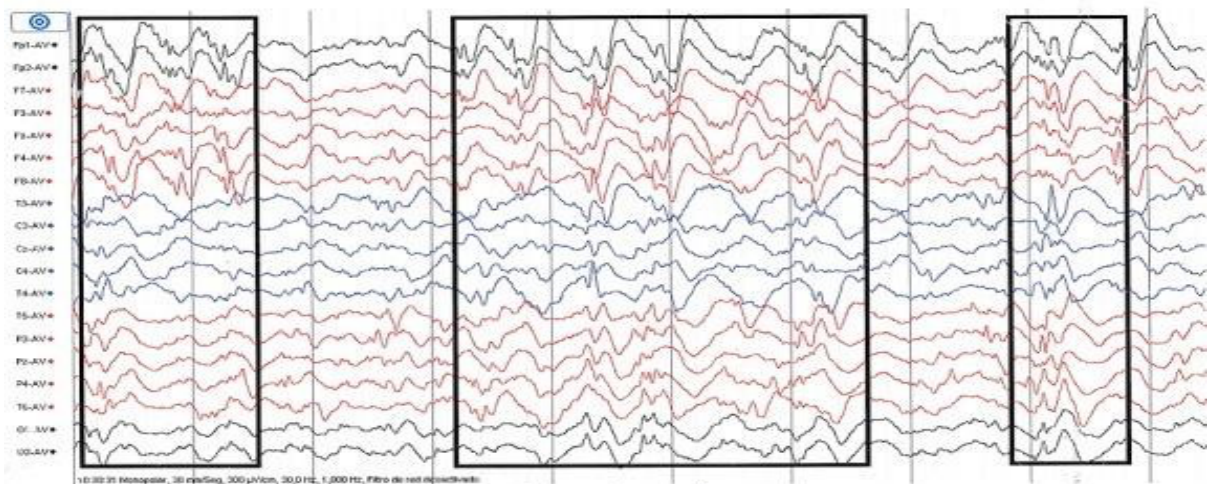


Figure 9: Tracé d'EEG d'un syndrome de West montrant une hypersarythmie (25)

- Le syndrome de Dravet : anciennement appelée « épilepsie myoclonique est une forme d'épilepsie grave de l'enfant, d'origine génétique, qui débute avant l'âge d'un an et s'accompagne de crises fébriles allongées et généralisées. Ce syndrome entraîne un retard psychomoteur après l'âge de deux ans et les enfants ont des difficultés de langage associée à une mauvaise coordination des mouvements **(26)**.
- Le syndrome de Lennox-Gastaut : est forme sévère des encéphalopathies infantiles qui débute entre 3 et 10 ans, en général avant 8 ans, et qui se caractérise par une triade de symptômes :
  - Différentes crises épileptiques, souvent toniques, axiales et diurnes, parfois atoniques et dans un moindre degré des absences atypiques.

- Un tracé EEG particulier avec une expression de pointes-ondes lentes (la veille) et rapides au cours du sommeil.

Un ralentissement du développement psychomoteur accompagné des troubles de personnalité **(27)**.

#### **I.3.4 L'État de Mal Épileptique (EME)**

L'état de mal épileptique est une urgence thérapeutique et diagnostique. Sa survenue brutale, le plus souvent en dehors de l'hôpital, fait recours au SAMU suivie d'une hospitalisation. L'EME est défini comme « une crise convulsive qui dure plus de 5 minutes ou une succession de plus de 2 crises convulsives à intervalles brefs et sans retour complet à la conscience entre les crises ». Cette définition proposée par la société de réanimation de langue française (SRLF) a été reprise dans les Recommandations Formalisées d'Experts **(28)**.

La forme clinique la plus sévère est la forme tonico-clinique qui est facilement reconnaissable et qui doit être confirmée par un EEG en urgence. A l'inverse, l'EME non convulsif est difficile à diagnostiquer et nécessite une réalisation d'un EEG à l'admission de l'hôpital.

Le principal diagnostic différentiel est l'état de mal non épileptique d'origine psychogène. Ce syndrome représente un tiers des cas de patients adressés en réanimation en raison de convulsions. Il touche 75% des jeunes femmes avec des antécédents psychiatriques et des traumatismes psychologiques, mais il peut également survenir chez un patient ayant déjà une épilepsie associée (10% des cas) **(29)**.

Le traitement de première intention repose sur l'introduction des benzodiazépines. Ces dernières sont dotées d'activités : myorelaxante, sédative, hypnotique, anxiolytique, amnésiante et convulsivante. Les benzodiazépines les plus utilisées en France pour traiter un EME sont le diazépam (Valium) et le clonazépam (Rivotril). Le lorazépam (Ativan) est très peu utilisé dans les pays francophones et est disponible en France strictement en milieu hospitalier en ATU (autorisation temporaire d'utilisation). Plusieurs études concluant la supériorité d'efficacité du lorazépam en monothérapie comparé à d'autres BZD ont poussé les américains à le considérer comme traitement de référence en première intention. Quant à midazolam, les recommandations américaines préconisent son utilisation par en IM (intramusculaire) au même titre que le diazépam et le lorazépam en IV. Ses propriétés pharmacocinétiques et son très faible délai d'action (<1 min) permettent son utilisation par voie buccale et intranasale **(30)**.

En France, le clonazépam pourvu d'une durée d'action supérieure (6-8 heures), un volume de distribution plus faible et une accumulation inférieure au diazépam sera le traitement de première intention par voie intraveineuse lente. Les schémas thérapeutiques dépendent de la durée qui écoule entre le début des convulsions et le commencement de la prise en charge. Si ce délai ne dépasse pas 20 minutes, on procède à une administration d'une dose de BZD en monothérapie. Au bout de 5 minutes, si les convulsions persistent, on administre une deuxième dose de la même BZD associée à un MAE qui peut être la phénytoïne, la fosphénytoïne, le phénobarbital ou le valproate de sodium. En revanche, si le délai entre le déclenchement des crises et le début de la prise en charge est supérieur à 30 minutes, une co-injection de BZD et de MAE doit être effectuée. Elle sera suivie d'une injection de la même BZD si les convulsions persistent dans les 5 minutes de la première injection **(31)**.

## **I.4 Traitement des épilepsies**

### **I.4.1 Traitement chimique : les médicaments antiépileptiques (MAE)**

Il est à visée symptomatique, a pour objectif de faire disparaître les crises ou dans un moindre degré diminuer la fréquence des crises :

- Le choix du traitement est en fonction du type des crises
- La monothérapie est toujours utilisée en 1<sup>ère</sup> intention
- Elle permet de contrôler environ 70% des épilepsies
- Elle minimise les effets secondaires et diminue le coût du traitement
- La polythérapie (bi ou trithérapie) peut s'avérer nécessaire après l'échec de la monothérapie

Le choix du premier MAE est d'une importance majeure, il doit tenir en compte l'efficacité et le contrôle des crises d'une part et la génération des effets indésirables d'autre part.

#### **I.4.1.1 Classification et indications**

On peut classer les MAE selon leurs structures chimiques ou leurs mécanismes d'action mais la classification la plus utilisée est celle qui divise les antiépileptiques en deux grands groupes, voire trois selon certains auteurs. Le critère sur lequel se base cette classification est la date de commercialisation de la molécule.

- Les AE de première génération (les classiques) : Le phénobarbital (1912), la phénytoïne (1938), la primidone (1953), la carbamazépine (1960), l'éthosuximide (1962), l'acide valproïque (1967) et les BZD.
- Les AE de deuxième génération (les nouveaux AE) : sont mis sur le marché dans les années 90. On peut citer : la vigabatrine, la gabapentine, le felbamate, la lamotrigine, la tiagabine, le topiramate et l'oxcarbazépine.
- Les AE de troisième génération (depuis 2000) : le stripentol (2001), le lévétiracétam (2003), la prégabaline (2004), le zonisomide (2005), le rufinamide (2007), l'eslicarbazépine (2009), la rétigabine (2011, retirée du marché en 2017 en raison de son utilisation très limitée et de ses effets indésirables oculaires et dermatologiques) et le pérampandol (2012).

Tous les AE ne sont pas indiqués dans toutes les formes de crises et de syndromes épileptiques. En effet, certains AE peuvent aggraver certains types de crises en raison de non-adéquation entre la pharmacodynamique de la substance active et le type de crise déclenchée. Par exemple, la carbamazépine, la phénytoïne, la gabapentine et la vigabatrine sont contre-indiqués dans les crises myocloniques et les absences.

Par ailleurs, la vigabatrine possède une indication particulière dans les spasmes infantiles. L'acide valproïque est indiqué en première intention dans les crises généralisées avec absences ou myocloniques. Il est également actif sur les autres types de crises généralisées. Le phénobarbital, avec son spectre large et son coût bas, reste l'antiépileptique le plus utilisé avec l'acide valproïque et la carbamazépine dans les pays sous-développés ou en voie de développement. Il est indiqué dans les crises généralisées tonico-cloniques et en deuxième intention dans les crises partielles. Quant à la carbamazépine, c'est le traitement de premier choix dans les crises partielles. La lamotrigine constitue une alternative en monothérapie et un adjuvant en polythérapie dans les crises partielles résistantes aux traitements de base, elle a également démontré une efficacité dans les crises généralisée avec absence. Avec son effet tératogène négligeable devant les autres molécules, elle est actuellement la première molécule prescrite par les neurologues pour les femmes enceintes épileptiques.

Certains AE possèdent des indications non réservées aux crises et syndromes épileptiques. C'est le cas de la prégabaline et la gabapentine qui ont prouvé une efficacité dans le traitement des



douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte (ex : polyneuropathie diabétique, névralgie post-zostérienne...). Le topiramate a une indication dans le traitement de fond de la migraine avec une posologie de 50 mg, deux fois par jour. Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ont homologué le topiramate en prévention de la migraine chez les adultes ; mais seule la FDA l'a homologué en prophylaxie de la migraine chez les adolescents de 12 à 17 ans **(32)**.

La lamotrigine a un effet stabilisateur de l'humeur d'où son emploi dans la prévention des épisodes dépressifs liés aux troubles bipolaires.

Le divalproate de sodium (Depakote®) et le valpromide (Depamide®) disposent actuellement d'une AMM dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas d'intolérance ou de contre-indication au lithium.

La carbamazépine a une indication dans les accès maniaques et la prévention des rechutes dans les troubles bipolaires.

#### **I.4.1.2 Formes galéniques**

Tous les AE à l'exception de la fosphénytoïne sont disponibles sous forme orale. La forme injectable est souvent une voie d'urgence médicale (le cas de diazépam dans l'état de mal épileptique en particulier en pédiatrie). Cependant, les neurologues peuvent avoir recours aux formes injectables quand la voie orale n'est pas praticable.

Les formes « Chrono » ou « LP » (libération prolongée) peuvent être privilégiés par les prescripteurs dans l'objectif de limiter le nombre de prises quotidiennes afin d'améliorer l'observance du patient.

Les tableaux ci-dessous regroupent les différents AE présents sur le marché français aujourd'hui, leurs noms commerciaux, leurs dosages ainsi que leurs différentes présentations galéniques.



Tableau 1: Les différents AE présents sur le marché français aujourd'hui, leurs noms commerciaux, leurs dosages ainsi que leurs différentes présentations galéniques (33)

DCI	Dosage	Forme galénique	Spécialité
<b>Molécules de première génération</b>			
Phénobarbital (Barbituriques)	10, 50, 100 mg 40 mg/2ml 15, 50, 100, 150 mg (associé à la caféine)	Comprimés Préparation injectable Cp sécables	Gardéнал® Gardéнал® Alepsal®
Phénytoïne (Barbituriques)	100 mg 250 mg/5ml	Cp sécables Solution injectable	Di-hydan®, Diphante® (RH) Dilantin®
Primidone	250 mg	Cp sécables	Mysoline®
Carbamazépine	200 mg 200, 400 mg LP 20 mg/ml	Cp sécables Cp sécables Suspension buvable	Tegretol® Tegretol® LP 200,400 Tegretol®
Ethosuximide	250 mg/5ml	Sirop	Zarontin®
Acide valproïque	200 et 500 mg 500 mg 100, 250, 500, 750 et 1000 mg 57,46 mg/ml 200 mg/ml 400 mg/ml 250 et 500 mg (Valproate de sodium)	Cp gastro-résistants Cp LP Granulés LP  Sirop Soluté buvable Solution injectable Cp gastro-résistants	Dépakine® Dépakine chrono® Micropakine® LP  Dépakine® Dépakine® Dépakine® Dépakote®
Clobazam (BZD)	5 mg 10 mg, 20 mg 1 mg/ml	Gélules Cp sécables Solution buvable	Urbanyl® Urbanyl® Liko zam®
Clonazé pam (BZD)	2 mg 2,5 mg/ml 1 mg/ml	Cp sécables Solution buvable Solution injectable	Rivotril® Rivotril® Rivotril®
Diazé pam (BZD)	2, 5 et 10 mg 1% 10 mg/2ml	Cp sécables Soluté buvable Solution injectable	Valium Roche® Valium Roche® Valium Roche®

DCI	Dosage	Forme galénique	Spécialité
<b>Molécules de deuxième génération</b>			
Vigabatrine	500 mg 500 mg	Comprimés Granulés pour Suspension buvable	Sabril® Sabril®
Gabapentine	100, 300 et 400 mg 600 et 800 mg	Gélules Comprimés sécables	Neurontin® Neurontin®
Felbamate	400 et 600 mg 600 mg/5ml	Comprimés Suspension buvable	Taloxa® (PIH) Taloxa® (PIH)
Lamotrigine	25, 50, 75 et 100 mg	Cp dispersibles	Lamictal®
Tiagabine	5, 10 et 15 mg	Comprimés	Gabitril®
Topiramate	15, 25 et 50 mg 50, 100 et 200 mg	Gélules Comprimés	Epitomax® Epitomax®
Oxcarbazépine	150, 300 et 600 mg 60 mg/ml	Comprimés Suspension buvable	Trileptal® Trileptal®

DCI	Dosage	Forme galénique	Spécialité
<b>Molécules de troisième génération</b>			
Stiripentol	250 et 500 mg 250 et 500 mg	Gélules Granulés pour Suspension buvable	Diacomit® (PIH) Diacomit® (PIH)
Lévétiracétam	250 et 500 mg 100 mg/ml 100 mg/ml	Comprimés Soluté buvable Solution injectable	Keppra® Keppra® Keppra®
Prégabaline	25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300 mg	Gélules	Lyrica®
Zonisamide	25, 50 et 100 mg	Gélules	Zonégran®
Rufinamide	100, 200 et 400 mg 40 mg/ml	Comprimés Suspension buvable	Inovelon® (PIH) Inovelon® (PIH)
Lacosamide	50, 100, 150 mg et 200 mg 10 mg/ml	Comprimés  Sirop	Vimpat®  Vimpat®
Eslicarbazépine	800 mg	Cp sécables	Zebinix®
Pérampanel	2, 4, 6, 8, 10 et 12 mg	Comprimés	Fycompa®

DCI : Domination Commune Internationale

RH : Réservé à l'usage hospitalier

PIH : Prescription initiale hospitalière réservée aux neurologues ou pédiatres

### **I.4.1.3 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique est l'étude qui vise à suivre un médicament après son introduction dans l'organisme. Les différentes étapes sont : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Les propriétés pharmacocinétiques sont considérées comme un critère de choix majeur lors de l'instauration du traitement par les cliniciens, notamment chez les personnes âgées.

#### **Absorption**

En général, les antiépileptiques ont une bonne biodisponibilité orale. La biodisponibilité est définie comme étant la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale sous forme inchangée. Elle est maximale (100 %) quand un médicament est administré par voie intraveineuse.

Néanmoins, certaines molécules font l'exception et manifestent des variations de biodisponibilité qui peut être moins bonne que celle observée avec la majorité des AE. C'est le cas du stiripentol qui présente une faible biodisponibilité par voie orale, de l'ordre de 30%. Quant à la gabapentine, son absorption dépend de la saturabilité d'un transporteur actif d'acide-amino au niveau du tractus gastro-intestinal ce qui peut induire des variabilités inter et intra-individuelles. A noter que la biodisponibilité des AE n'est pas modifiée par une prise alimentaire concomitante, à l'exception de la carbamazépine pour laquelle une augmentation de 17 % est observée (34).

#### **Distribution**

On définit le volume de distribution  $V_d$  comme étant un paramètre qui traduit l'intensité de la distribution et la répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Il correspond au volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma ( $V_d = \text{Dose}/C_0$ ).

Le  $V_d$  varie selon le profil physiopathologique de chaque patient. Il est surtout influencé par la fixation de la substance active aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine. Il dépend aussi des caractéristiques physico-chimiques de chaque médicament ainsi que l'affinité pour les différents tissus et organes.

Généralement, les nouveaux antiépileptiques (deuxième et troisième génération) sont moins fixés aux protéines plasmatiques ce qui explique un moindre degré d'interactions médicamenteuses. Cette fixation varie entre 0 % pour la gabapentine, la prégabaline et la

vigabatrine et 96 % pour la tiagabine.

### **Métabolisme et Elimination**

Certains AE sont peu ou pas métabolisés au niveau hépatique comme la prégabaline, la gabapentine ou la vigabatrine. Ils sont excrétés par voie rénale sous forme inchangée. Le taux de métabolisation reste faible pour le topiramate (25 %), le lévétiracétam (34 %) et moyen pour le felbamate (50 %) et la phénobarbital (30-50 %).

La plupart des AE subissent des mécanismes de conversion hépatique des phases I (hydroxylation catalysée par les cytochromes P450) et II (glucuro-conjugaison des groupements fonctionnels issus de la phase I) avant d'être éliminés. La voie d'élimination majoritaire est la voie rénale. Seule la tiagabine est éliminée à 85 % dans les fèces **(35)**.

Il faut noter une particularité concernant la phénytoïne : cette molécule, fortement liée à l'albumine, possède une cinétique non linéaire (c.à.d. les paramètres pharmacocinétiques varient en fonction de la dose et les modifications des posologies s'accompagnent de variations imprévisibles des concentrations) du fait de son métabolisme saturable ce qui la rend très peu maniable avec beaucoup des effets indésirables.

Tableau 2: Les principales propriétés pharmacocinétiques des AE commercialisés sur le marché (33)

DCI	Biodisponibilité (%)	Taux de liaison protéique (%)	T½ (h)*	Volume de distribution (L/kg)	Fraction métabolisée (%)	Voie d'élimination
Phénobarbital	60 à 80	40 à 60	46-140	0.42-1	30 à 50	urine
Phénytoïne	90	70 à 95	8-60	0.51-1	95 à 100	urine
Primidone	> 75	< 19	5-15	0.5-0.8	95	urine
Carbamazépine	70 à 98	60 à 80	5-16	0.8-1.8	98	
Ethosuximide	93	< 10	40-60	0.58-0.9	80 à 90	urine
Acide valproïque	100	90	25	0.55-1	20 à 30	urine
Clobazam	87	90	20-24		0.9-1.4	urine
Clonazépam	80	70 à 86	18-40	2-6	98	urine
Diazépam	80 à 100	97	20-95	0.8-2	95	urine
Vigabatrine	> 80	0	4-8	0.8		urine à 80-90%
Gabapentine	35 à 60	0	5-9	0.5-0.9	0	urine à 100%
Felbamate	> 80	30	14-23	0.68-0.84	50	urine
Lamotrigine	97 à 98	56	25	0.92-1.3	70-93	urine à 70%
Tiagabine	89-100	95	13	1	98	fèces à 85%
Topiramate	81 à 95	15	25	0.55-1	20-30	Urine à 70%
Oxcarbazépine	100	60	2-5	0.3-0.8	> 97	Urine à 96%
Stiripentol	30	99	13	0.1-0.4	90	Urine à 73%
Lévétiracétam	100	< 10	5-8	0.5-0.7	34	urine
Prégabaline	95	0	6	0.5	0	Urine à 98%
Zonisamide	100	40	52-69	1.2-1.8		Urine à 62%
Rufinamide	< 85	30	8-12	0.09	> 95	Urine à 85%
Lacosamide	100	55	12-60	0.9-1.31	95	Urine à 95%
Pérampanel	95 à 100	95	105			fèces à 70%

*T ½ \** : la demi-vie plasmatique correspond au temps nécessaire pour que, après administration d'un médicament, on voit sa concentration plasmatique diminuée de moitié.

#### I.4.1.4 Propriétés pharmacodynamiques

L'effet pharmacologique des AE, toutes générations confondues, résulte soit d'un renforcement du système inhibiteur Gabaergique par actions sur différentes cibles permettant d'activer ce système, soit d'une inhibition du système exciteur, en particulier par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants. Certains AE de la 3<sup>ème</sup> génération répondent à ces deux types de mécanisme d'action.

Les principaux mécanismes d'action des AE :

- **Action sur la perméabilité membranaire** : ce mécanisme d'action qui s'opère au niveau de la membrane cellulaire se traduit par un blocage des canaux sodiques et/ou calciques. Le fait de bloquer les ions positifs va diminuer la dépolarisation, l'excitabilité, et va aboutir à une stabilisation de la membrane cellulaire.
  - Les bloqueurs des canaux Na<sup>+</sup> voltage-dépendants : Les molécules impliquées dans ce mécanisme sont la carbamazépine, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, la phénytoïne, l'acide valproïque, la lamotrigine, le topiramate, le lacosamide et le flambante. Ces molécules par différentes actions, directe ou indirecte, vont maintenir les canaux sodiques en position fermée inactivable ce qui va empêcher l'entrée des ions Na<sup>+</sup> et par la suite diminuer l'excitabilité cellulaire et la libération du glutamate exciteur.
  - Les bloqueurs des canaux Ca<sup>++</sup> : Les molécules qui vont agir sur ce type de canaux sont l'ethosuximide, la phénytoïne, la gabapentine et la prégabaline. Il semble que le sous-type T (seuil d'activation bas) est le plus impliqué. Néanmoins, les autres sous-types (à haut seuil d'activation) peuvent être également impliqués, c'est le cas par exemple de la gabapentine et de la prégabaline mais aussi du lévétiracétam pour lequel le mécanisme d'action, toujours mal élucidé, s'opère probablement au niveau des canaux de type N. Quant à la phénytoïne, elle va agir sur la recapture du calcium et la modulation d'une protéine transporteuse des ions Ca<sup>++</sup>, la calmoduline **(36)**.
  - La rétigabine a un mécanisme d'action particulier, elle semble agir sur les canaux potassiques neuronaux KCNQ2 et KCNQ3 **(37)**.
- **Diminution de la stimulation excitatrice du glutamate** :

- Soit par inhibition de la libération de glutamate, c'est le cas de la lamotrigine. Cette action résulte d'une inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants.
  - Soit par antagonisme des récepteurs post-synaptiques du glutamate : les R-NMDA (felbamate) et les R-AMPA (topiramate et perampanel).
- **Augmentation de la transmission inhibitrice du GABA :**
- Modulation du métabolisme du GABA par :
    - Augmentation de la libération du GABA en activant la GAD (glutamate décarboxylase) enzyme responsable de la synthèse du GABA à partir de l'acide glutamique (acide valproïque).
    - Blocage de la GABA transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA (vigabatrine).
    - Inhibition de la recapture neuronale du GABA (tiagabine).
  - Modulation de l'activité R-canal GABA-A : par augmentation de la fréquence (BZD) ou la durée (primidone et phénobarbital) d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>.

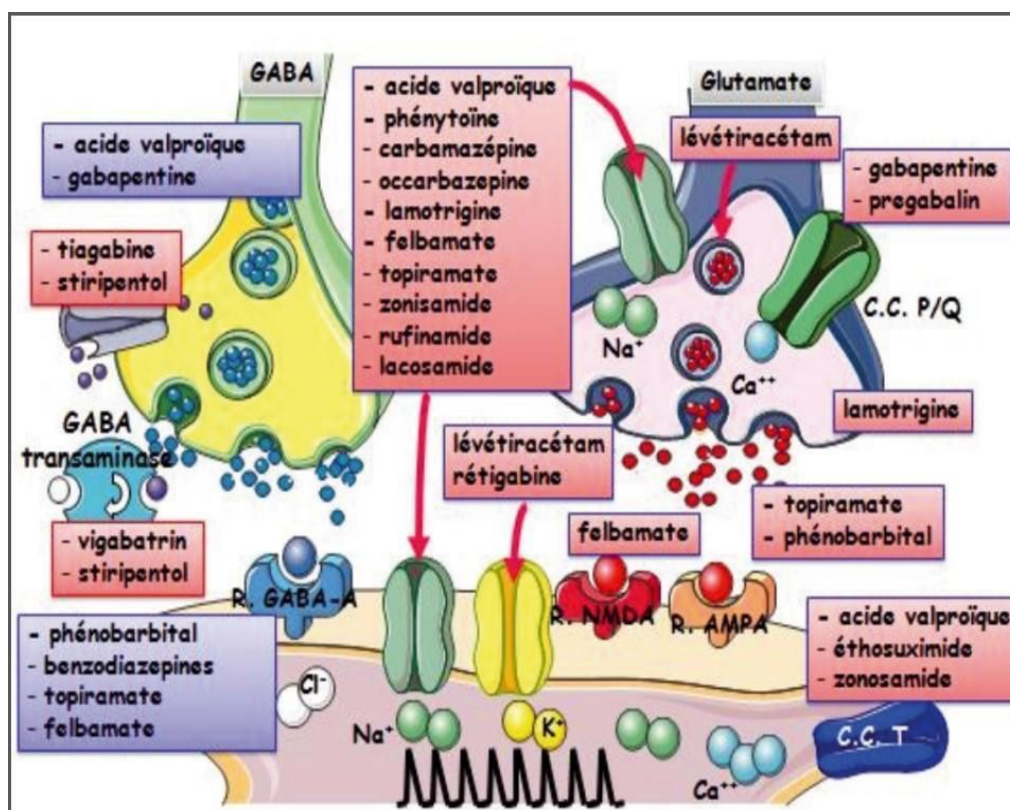


Figure 10: Les différentes cibles pharmacologiques des antiépileptiques (38)

#### I.4.1.5 Effets indésirables et contre-indication

Il est très compliqué de retenir tous les effets indésirables qui appartiennent à chaque antiépileptique. Certains sont liés au mécanisme d'action, le plus souvent dose-dépendants (sédation, vertiges, asthénie, somnolence, troubles cognitifs...) ou transitoires qui apparaissent au cours des premiers jours de l'instauration du traitement (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales...). D'autres sont spécifiques à chaque substance active et peuvent avoir des conséquences imprévisibles graves. Dans le tableau ci-dessous, on va lister les principaux effets indésirables rencontrés avec les AE présents sur le marché.



Tableau 3: Les principaux effets secondaires des antiépileptiques sur le marché (39)

DCI	Effets indésirables
<b>Phénobarbital et Primidone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Anémie mégaloblastique</b> par carence en folates</li> <li>- Troubles ostéoarticulaires par carence en vitamine D : ostéomalacie, rachitisme (<b>ostéodensitométrie à l'instauration du traitement et 1 fois/an</b>)</li> <li>- Troubles cutanées (syndrome de Lyell)</li> <li>- Troubles de l'appareil locomoteur (algodystrophie SDRC)</li> <li>- Sédation (diminuée par l'ajout de la caféine dans Alepsal®)</li> </ul>
<b>Phénytoïne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sédation +++</li> <li>- <b>Hyperplasie gingivale</b> (<b>examen dentaire à l'instauration du traitement et 1 fois/an</b>)</li> <li>- Hépatites cholestatiques</li> <li>- Rash cutané</li> <li>- Hyperglycémie (à long terme)</li> <li>- Hirsutisme, hyperpigmentation</li> </ul>
<b>Carbamazépine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cardiotoxicité</b> par effet stabilisant de membrane</li> <li>- Hyponatrémie</li> <li>- <b>Éruption cutanée</b></li> <li>- <b>Troubles hématologiques</b> : leucopénie, agranulocytose, anémie (<b>NFS 1 fois/semaine le premier mois</b>)</li> <li>- Troubles cutanées (syndrome de Lyell et Stevens-Johnson)</li> </ul>
<b>Ethosuximide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles de la lignée sanguine (éosinophilie, pancytopé-nie)</li> <li>- Syndrome de Stevens-Johnson</li> <li>- Troubles psychiatriques (dépression)</li> </ul>
<b>Acide valproïque (peu sédatif +++)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Térogène</b> +++ (malformations congénitales)</li> <li>- Hépatotoxicité (<b>surveillance hépatique pendant 6 mois</b>)</li> <li>- Prise de poids</li> <li>- Encéphalopathie hyperammonémique</li> <li>- Alopécie transitoire</li> </ul>
<b>BZD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sédation, somnolence, ataxie</li> <li>- <b>Dépression respiratoire</b></li> <li>- Dépendance</li> <li>- Tolérance</li> <li>- Confusion mentale</li> </ul>
<b>Vigabatrine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Toxicité oculaire</b> souvent irréversible : diplopie, vision trouble, rétrécissement du champ visuel → 1 patient sur 3 signale des troubles oculaires lors du traitement. Le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. (<b>Examen visuel avant tout et tous les 6 mois</b>)</li> </ul>

<b>Gabapentine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de poids</li> <li>- Somnolence</li> <li>- Ataxie</li> </ul>
<b>Felbamate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypophosphorémie</li> <li>- <b>Aplasia médullaire</b> et <b>hépatotoxicité</b> (NFS et bilan hépatique avant tout et toutes les deux semaines)</li> <li>- Vision floue</li> </ul>
<b>Lamotrigine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Troubles cutanés</b> +++ (œdème de Quincke, syndrome de Lyell, Stevens-Johnson)</li> <li>- Vision floue</li> </ul>
<b>Tiagabine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychoses aiguës, état confusionnel, dépression</li> </ul>
<b>Topiramate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépression, bradypsychie</li> <li>- Lithiase urinaire et acidose métabolique</li> <li>- Perte de poids</li> <li>- Glaucome à angle fermé</li> </ul>
<b>Oxcarbazépine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alopécie transitoire</li> <li>- Vertiges, somnolence</li> <li>- Vision</li> <li>- Hyponatrémie (natrémie à 2 semaines puis tous les mois pendant les 3 premiers mois)</li> </ul>
<b>Stiripentol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rash cutané</li> <li>- Neutropénie (NFS tous les 6 mois)</li> <li>- Perte d'appétit, anorexie</li> <li>- Somnolence, insomnie, agitation</li> <li>- Atonie, hypotonie, hypertonie</li> </ul>
<b>Lévétiracétam</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteintes hépatiques et pancréatiques</li> <li>- Troubles hématologiques</li> <li>- <b>Troubles comportementaux</b> (irritabilité ++)</li> </ul>
<b>Prégabaline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de poids</li> <li>- Syndrome confusionnel</li> <li>- Agitation, irritabilité, troubles de la mémoire</li> <li>- Hyposialorrhée</li> <li>- Diminution de la libido</li> </ul>
<b>Zonisamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lithiase rénale</li> <li>- Anorexie, perte de poids</li> <li>- Rash cutané</li> <li>- Troubles cognitifs</li> </ul>

<b>Rufinamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diplopie</li> <li>- Réaction allergique cutanée</li> </ul>
<b>Lacosamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étourdissements, céphalées</li> <li>- Troubles de conduction auriculo-ventriculaire</li> </ul>
<b>Pérampanel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somnolence, vertiges</li> <li>- Irritabilité, agitation, agressivité, colère</li> <li>- Prise de poids</li> <li>- Troubles de l'équilibre et de l'attention</li> <li>- Troubles du champ visuel</li> <li>- Idées suicidaires</li> </ul>

En se référant aux nombreux effets indésirables des AE, plusieurs contre-indications absolues en découlent, sachant que tous les AE sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit y compris ses excipients.

Les principales contre-indications des AE :

- Avec l'appareil respiratoire : Les BZD et les barbituriques ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance respiratoire. Le syndrome d'apnée du sommeil constitue une contre-indication absolue à l'emploi des BZD.
- Avec l'appareil cardiovasculaire : La carbamazépine, l'eslicarbazépine et le lacosamide sont contre-indiqués chez les patients souffrant du bloc auriculo-ventriculaire (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré).
- Avec la lignée sanguine : Le felbamate est contre-indiqué en cas d'antécédents de troubles hématologiques et la carbamazépine est contre-indiquée en cas d'hypoplasie médullaire.
- Avec le foie : Le stiripentol, le rufinamide, la tiagabine, l'ethosuximide, le valproate de sodium et les BZD sont contre-indiqués chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Le felbamate ne doit pas être utilisé chez les patients avec des troubles hépatiques.
- Avec les troubles métaboliques : En cas de porphyries, toute utilisation des barbituriques, du valproate de sodium, de la carbamazépine, doit être interdite.
- Autres : Le stiripentol chez les patients ayant des antécédents psychotiques à type de bouffées délirantes.

Les BZD, le phénobarbital et la primidone chez toute personne souffrant d'une myasthénie.

La lamotrigine avec l'allaitement et chez l'enfant de moins de deux ans.

La carbamazépine avec l'adénome prostatique et le glaucome à angle fermé.

L'utilisation du valproate de sodium est une contre-indication absolue avec la grossesse

#### **I.4.1.6 Interactions médicamenteuses**

Exceptés quelques AE comme la prégabaline, la vigabatrine, la gabapentine et le lévétiracétam, qui ne sont ni inducteurs ni inhibiteurs enzymatiques, la majorité des médicaments indiqués dans l'épilepsie interagissent avec d'autres médicaments, ce qui nécessite une surveillance particulière à l'instauration du traitement et avant toute introduction concomitante d'une nouvelle substance active.

Les AE fortement métabolisés (phénytoïne, phénobarbital, primidone, felbamate, acide valproïque, ethosuximide, lamotrigine, topiramate) sont contre-indiqués avec le millepertuis, une plante dotée de vertus antidépressives et qui semble agir par différents mécanismes sur les systèmes dopaminergique, noradrénergiques, sérotoninergique mais aussi gabaergique. Par ailleurs, plusieurs études ont prouvé que le seuil épiléptogène n'est pas abaissé à la suite de l'introduction du millepertuis chez une personne sous carbamazépine. Cependant, cette association reste déconseillée **(40)**.

#### **Les types d'interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses sont divisées en deux grandes catégories :

- Les interactions d'ordre cinétique qui vont avoir un impact sur les concentrations plasmatiques. Elles peuvent avoir lieu au niveau de différentes phases de la cinétique d'un médicament (absorption, distribution, métabolisme et élimination). L'exemple le plus frappant c'est la lamotrigine qui voit sa concentration augmentée ainsi que sa demi-vie d'élimination (elle passe de 20-30 h à 45-70 h) lorsqu'elle est associée à inhibiteur enzymatique tel que l'acide valproïque et diminuée (sa demi-vie passe à 7-15 h) lorsqu'elle est associée à des inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne. Un autre exemple sur ce type d'interactions est l'association du valproate avec la phénytoïne ou le phénobarbital. Le valproate est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C9, voie de métabolisation principale du phénobarbital et de la phénytoïne qui vont voir leurs concentrations plasmatiques

augmentées et donc un risque de toxicité et des effets indésirables plus avérés notamment une forte sédation et une somnolence excessive **(39)**.

- Les interactions d'ordre pharmacodynamique résultent d'une action directe ou indirecte d'un médicament X sur le site d'action d'un médicament Y. Cette modification de l'effet pharmacodynamique n'impacte pas les processus cinétiques. Dans ce type d'interaction on parle d'effet synergique additif, potentialisateur ou antagoniste.

### **Induction et inhibition enzymatique**

L'induction enzymatique va augmenter l'activité enzymatique des CYP, ce qui va augmenter le métabolisme du médicament ainsi que son élimination et son temps de présence dans l'organisme. On va donc assister à un effet thérapeutique inachevé ou diminué de la substance active en question. L'induction n'est pas spécifique, elle peut concerner plusieurs CYP et elle progressive dans le temps (atteint son maximum entre 10 et 15 jours), et réversible à l'arrêt de l'inducteur. Les principaux AE impliqués dans ce mécanisme sont : la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne qui sont inducteurs des isoenzymes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2. L'oxcarbazépine est inductrice du CYP3A4 et inhibitrice du CYP2C19. Le lacosamide, le topiramate et le felbamate sont inducteurs du CYP3A4 **(41)**. Les inducteurs enzymatiques ne doivent pas être prescrits avec une contraception orale en raison d'une diminution de l'efficacité de la pilule. De façon inverse, la lamotrigine doit être évitée avec les oestroprogestatifs qui peuvent diminuer la concentration plasmatique de celle-ci exposant la patiente à une génération de crise.

Au contraire, l'inhibition enzymatique va diminuer l'activité enzymatique du cytochrome par le biais de deux mécanismes différents : soit en inactivant de façon irréversible le CYP, soit par une action compétitive entre la molécule inhibitrice et une autre molécule présentant une affinité moins bonne à l'enzyme que celle de l'inhibiteur **(42)**. L'inhibition est le plus souvent spécifique d'une seule CYP. Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont : le valproate (CYP2C9), le stiripentol (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19), le felbamate et le topiramate (CYP2C9) qui ont également un effet inducteur sur le CYP3A4.

### **Les interactions communes des inducteurs enzymatiques**

Les inducteurs enzymatiques peuvent interagir avec :

- Les anticoagulants (AVK +++): perturbation de l'INR.

- Les inhibiteurs calciques et les antiarythmiques de classe la disopyramide et dérivés de la quinidine : troubles de rythme.
- Les glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes employés par voie générale à l'exception de l'hydrocortisone : diminution de l'efficacité des corticoïdes.
- Les antifongiques azolés (voriconazole, albendazole), les inhibiteurs de protéases (saquinavir, lédipasvir) et certains antibiotiques (métronidazole, cyclines) : diminution de l'efficacité de la thérapie anti-infectieuse.
- Le delamanide (un nouveau antituberculeux) : c'est une contre-indication
- Le fentanyl : préférer un autre morphinique.

### **Les interactions spécifiques (42)**

- La primidone et le phénobarbital : les folates, la digoxine et métoprolol.
- La carbamazépine et l'oxcarbazépine : l'association est déconseillée avec le jus de pamplemousse, l'érythromycine, l'isoniazide et la cimétidine. Ces derniers peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine notamment au début du traitement en inhibant son métabolisme hépatique. Le lithium peut augmenter le risque de neurotoxicité lorsqu'il est associé à la carbamazépine (syndrome cérébelleux, confusion, ataxie). Certains neuroleptiques (olanzapine, rispéridone) se trouvent avec une efficacité diminuée par augmentation de leur métabolisme hépatique par la carbamazépine. La clozapine (neuroleptique atypique) peut majorer le risque de la toxicité hématologique (neutropénie +++). Concernant les hypolipémiants de la famille des statines, on évite de prescrire la simvastatine chez une personne sous carbamazépine et on préconise l'emploi d'une autre statine moins fortement métabolisée au niveau hépatique (la pravastatine par exemple).
- La phénytoïne (et sa prodrogue la fosphénytoïne) : l'association avec l'amiodarone peut majorer le risque des troubles de rythme ventriculaire par potentialisation des effets antiarythmiques de celui-ci, ainsi que des effets indésirables neurologiques par diminution du métabolisme hépatique par l'amiodarone. Le sucralfate diminue l'absorption digestive de la phénytoïne, c'est pour ça il faut respecter un intervalle de minimum 2h entre la prise du sucralfate et celle de la phénytoïne. Avec les cytotoxiques, il existe deux risques : le premier est la survenue des convulsions en raison d'une diminution de l'absorption digestive de l'anticonvulsivant et le deuxième est l'inefficacité du cytotoxique par augmentation de son

métabolisme en raison de l'induction enzymatique produite par la phénytoïne. L'association avec le furosémide peut diminuer l'effet diurétique de ce dernier à la moitié.

- L'acide valproïque et le valpromide : Une contre-indication absolue à noter avec un anti-paludéen, la méfloquine qui abaisse fortement le seuil épiléptogène. Certains antibiotiques comme la rifampicine et les pénems augmentent le métabolisme du valproate, diminuant ainsi son efficacité et aboutissant à un risque accru de survenue de crises. L'association avec la lamotrigine peut majorer la toxicité de cette dernière (troubles cutanés ++). Un risque accru d'encéphalopathie et une augmentation de l'hyperammoniémie peuvent être le résultat d'une interaction avec le topiramate. La zidovudine, un antirétroviral, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH, peut être une source de toxicité hématologique accrue par diminution de son métabolisme par l'inhibition enzymatique exercée par l'acide valproïque.
- Le stiripentol : C'est un puissant inhibiteur enzymatique qui, associé à d'autres médicaments, peut être à l'origine de plusieurs interactions médicamenteuses. Trois contre-indication à noter :
  - Avec l'atorvastatine et la simvastatine : un risque accru de rhabdomyolyse (toxicité dose dépendante) dû à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'hypolipémiant en raison de diminution de son métabolisme par le stiripentol
  - Avec les immunosuppresseurs : Majoration des effets indésirables de cette classe médicamenteuse
  - Le pimozide : l'utilisation concomitante de ce neuroleptique appartenant à la famille des diphénilpipéridines avec le stiripentol va majorer le risque des troubles de rythme ventriculaire, en particulier les torsades de pointes
  - L'ergotamine et le dihydroergotamine : Risque augmenté d'ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités

## **I.4.2 Thérapeutiques chirurgicales**

La chirurgie de l'épilepsie intéresse les patients avec une épilepsie partielle pharmaco-résistante (EPPR).

### **I.4.2.1 Définition**

Une EPPR peut être définie comme une persistance de crises épileptiques fréquentes ou invalidantes chez une personne compliant ayant reçu un traitement antiépileptique avec un suivi

médical depuis au moins deux ans **(43)**.

La chirurgie concerne surtout les épilepsies du lobe temporal, les plus fréquentes avec un meilleur pronostic et un excellent résultat de guérison.

#### **I.4.2.2 Bilan préchirurgical**

Un bilan préchirurgical est nécessaire afin de localiser le foyer épileptogène ainsi qu'évaluer la faisabilité du traitement chirurgical.

L'IRM cérébrale reste l'étape initiale pour mettre en évidence une lésion microscopique puisqu'elle donne une image morphologique. D'autres techniques sont utilisées dans l'exploration d'une EPPR comme les examens d'imagerie fonctionnelle (PET scan – SPECT) qui vont donner une idée sur le débit sanguin cérébral afin d'éviter des éventuelles séquelles dans la zone péri-épileptogène.

En parallèle, une exploration électro-clinique qui repose sur une vidéo-EEG et une stéréo-EEG, est nécessaire pour étudier et analyser les crises ainsi que détecter les zones de propagation des décharges avant de procéder à une exérèse.

#### **I.4.2.3 Types de chirurgie**

Il existe deux types d'approche chirurgicale : curative et palliative.

- La chirurgie curative vise à supprimer définitivement les crises par exérèse du foyer épileptogène. Elle comprend différentes techniques :
  - Résections corticales temporales et méso-temporales
  - Résections corticales extra-temporales
  - Hémisphérotomie : consiste à séparer les deux hémisphères cérébraux l'un de l'autre
  - Gamma-knife : neurochirurgie non invasive qui vise à détruire les cellules du foyer épileptogène.
- La chirurgie palliative vise à limiter la fréquence et la diffusion des décharges électriques en agissant sur les voies de connexion. Elle comprend :



- La callosotomie : Elle repose sur la résection d'une grande partie du corps calleux (situé entre les deux hémisphères) afin de couper la connexion et la coordination interhémisphérique.
- La transection sous piaie : dans ce type d'intervention, on va sectionner dans une zone corticale définie, un seul type de fibres responsables de la propagation des décharges. Ce sont des fibres horizontales. En revanche, ce geste chirurgical épargne les fibres verticales vectrices de la fonction corticale. La vascularisation piaie, restera intacte. **(44)**

### I.4.3 Traitements alternatifs

#### I.4.3.1 Stimulation du nerf vague (VNS therapy)

##### Définition

Cette technique ressemble à une technique de stimulation cardiaque ou Pacemaker. A l'aide d'un générateur implanté sous la peau en dessous de la clavicule gauche et relié à des électrodes, le nerf vague va recevoir des impulsions et va à son tour les renvoyer vers les zones cérébrales dans l'objectif de réduire la fréquence et la gravité des crises. Cette méthode ne peut pas guérir de l'épilepsie mais représente une thérapie alternative et/ou complémentaire au traitement médicamenteux.

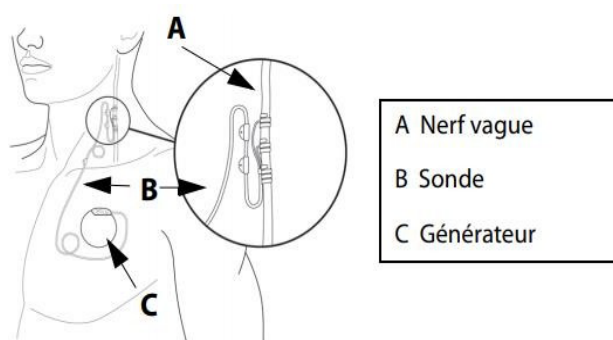


Figure 11: Mise en place du générateur et de la sonde **(45)**

##### Contre-indications

Le système VNS Therapy est contre-indiqué chez les personnes ayant subi une vagotomie gauche (nerf vague sectionné) et chez les personnes susceptibles de bénéficier d'un traitement par « diathermie ». La diathermie est un système à micro-ondes ultrasoniques qui est utilisé dans l'objectif d'améliorer des processus de cicatrisation ou de soulager la douleur, mais son emploi peut favoriser les lésions du nerf vague et des vaisseaux sanguins mettant en jeu le pronostic vital.

## Interactions et effets indésirables

De nombreux risques peuvent en découler à la suite de la mise en place de la VNS Therapy notamment les risques environnementaux, se manifestant par l'interférence avec les produits électro-ménager et les antennes de transmission.

Il faut ainsi informer tout professionnel de santé de la mise en place du dispositif implanté avant de passer des examens médicaux (radiothérapie, mammographie...) qui peuvent affecter le bon fonctionnement du système et provoquer des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus courants avec ce type de traitement, à signaler impérativement et immédiatement à son médecin :

- Un enrrouement de la voix
- Une irrégularité de la stimulation et une sensation de douleur diffuse
- Des difficultés respiratoires et une sensation d'étranglement
- Une altération de la conscience
- Une fréquence cardiaque inhabituelle **(45)**

### I.4.3.2 Le régime cétogène

#### Définition

Le régime cétogène est un régime riche en acides gras, pauvre en glucides et équilibré en apport protidique. Contrairement à un régime alimentaire normal, au cours duquel on consomme une faible quantité de lipides et on se sert des glucides pour couvrir nos besoins énergétiques, le régime cétogène consiste à utiliser les corps cétoniques produits en période de jeûne prolongée pour pallier le déficit énergétique **(46)**. Les corps cétoniques jouent le rôle de carburant au cerveau empêchant ainsi la survenue des crises convulsives. Le mécanisme d'action antiépileptique des corps cétoniques semble complexe. Il s'opère au niveau des canaux Pannexin-1 en réponse à un stimulus métabolique : diminution du taux de glucose. Il se suit d'une action sur le système adénosinergique et son enzyme l'adénosine kinase **(47)**.

Depuis l'antiquité, ce régime a été conseillé et utilisé comme un traitement efficace de l'épilepsie. Dans son traité sur « La maladie sacrée », Hippocrate propose le jeûne comme une thérapie de l'épilepsie. Les religieux, à leur tour, ont eu recours au jeûne pour traiter les convulsions des

enfants. Et c'est qu'au début du XXème siècle que les scientifiques ont repris ce régime alimentaire notamment avec les recherches des médecins français Gulep et Marie sur la désintoxication et la rééducation alimentaire dans le traitement de l'épilepsie.

### **Mise en place**

Le régime cétogène peut être utilisé chez tous les patients souffrant d'une épilepsie, mais il semble que ses effets sont plus nets sur les nourrissons et les petits enfants que sur les adultes. Ceci est expliqué par la facilité de l'adaptation et du contrôle d'une diète alimentaire chez cette tranche d'âge.

La clinique Mayo et l'hôpital Johns-Hopkins aux Etats-Unis prévoient des menus avec des rapport 4 :1 ou 3 :1 entre les « gras » et les « non gras » (glucides et protides) sachant qu'une portion d'1 gramme de lipides apporte 9 KCal et une portion de 1 gramme de glucides ou de protides apporte 4 KCal. Cela dit, la composition nutritionnelle du régime cétogène est de 90% de lipides et de 10% des protides et de glucides (8% protides et 2% de glucides) **(48)**.

L'apport protidique peut varier en fonction du poids ainsi que les doses journalières caloriques peuvent être modifiées en fonction de plusieurs facteurs comme l'âge, les pathologies autre que l'épilepsie et l'activité physique.

Le régime cétogène est un régime pauvre en vitamines et minéraux, donc il est nécessaire de donner au patient une supplémentation en oligo-éléments tout le long du traitement.

Le régime cétogène est souvent mis en place dans un contexte d'hospitalisation, poursuivi en ambulatoire à la sortie du patient et encadré par lui-même ou son entourage dans le cas où la personne sujette de crise ne maîtrise pas le bon suivi du régime.

### **Effets indésirables**

Dans une étude rétrospective menée à l'Inje University Sanggye Paik Hospital à Seoul (Corée du Sud), les chercheurs ont suivi les effets indésirables installés après la mise en place d'un régime cétogène **(49)**.

Des troubles métaboliques divers figurent dans les effets indésirables cités dans l'étude. On note une déshydratation associée à une perte du poids, des troubles digestives (constipation +++), une hyperuricémie et une hyponatrémie qui peuvent être corrélées à la déshydratation et l'acidose

métabolique. L'apparition des calculs rénaux est rare mais peut être dangereuse surtout si le patient est traité par des anticonvulsivants qui favorisent ce type des effets secondaires, c'est le cas du zonisamide et du topiramate.

Des cas d'hépatites ont été signalées chez des patients suivant un régime cétogène. Ces cas ne révèlent aucune inquiétude sauf si la personne chez laquelle on a détecté une hépatite est sous valproate de sodium. Ce dernier semble aggraver cette complication **(50)**.

### **Contre-indications**

Divers déficits métaboliques constituent une contre-indication au régime cétogène. On ne doit pas mettre en place ce type de régime chez les patients souffrant de :

- Les troubles de la Beta-oxydation : déficit en acyl-CoA déshydrogénase ou déficit en 3 hydroxy-acyl-CoA-déshydrogénase
- Les troubles du transport des acides gras : troubles du métabolisme de la carnitine
- Le déficit en pyruvate carboxylase
- La porphyrie

## **I.5 L'épilepsie au quotidien**

Les personnes épileptiques sont souvent sujettes de troubles qui impactent leur monde affectif et relationnel et remettent en question les projets familiaux, la scolarisation et le travail. Le retentissement psycho-social chez le patient épileptique se manifeste sous différents aspects psychiatriques favorisant ainsi sa stigmatisation et son rejet à l'égard de la société. En fonction des troubles observés, la stratégie thérapeutique peut associer une psychothérapie cognitive et comportementale à une prise en charge médicamenteuse incluant la prescription des antidépresseurs, anxiolytiques et psychotropes.

### **I.5.1 Les troubles psychiatriques**

#### **I.5.1.1 La dépression et l'anxiété**

Le lien entre les troubles dépressifs et les crises épileptiques est bidirectionnel. L'épilepsie influence la dépression qui elle à son tour favorise les crises épileptiques. On est dans un cercle vicieux où le patient se sent incapable de gérer cette balance somatique/psychique. Les troubles anxiodépressifs dans l'épilepsie font souvent référence au syndrome dysphorique interictal. Il comporte plusieurs symptômes regroupés dans 3 catégories **(51)** :

- Les symptômes affectifs labiles : manifestations de l'anxiété et attaques de panique
- Les symptômes dépressifs labiles : troubles de l'humeur, déficit de vitalité et d'énergie, insomnie, céphalées
- Les symptômes spécifiques : euphorie et irritabilité et instabilité thymique

Une survenue accrue du risque suicidaire est corrélée aux troubles dépressifs chez un patient épileptique. Ce risque est très important (multiplié par 30 par rapport à la population générale) chez les personnes ayant déjà des troubles mentaux et qu'on vienne de les diagnostiquer comme épileptique **(51)**. Il est aussi élevé dans les 12 mois qui suivent une intervention chirurgicale (multiplié par 25). Les tentatives suicidaires sont également observées chez les patients souffrant d'une épilepsie partielle sévère pharmacorésistante.

Le traitement de ces troubles dépressifs, souvent sous-diagnostiqués, fait appel aux antidépresseurs peu ou pas proconvulsivants. On évite le plus possible l'utilisation des tricycliques dotés de plusieurs effets secondaires et qui peuvent favoriser la survenue du risque suicidaire.

#### **I.5.1.2 Les psychoses**

Les aspects psychotiques observés chez les épileptiques se manifestent sous forme de schizophrénie accompagnée de délires et hallucinations. Les psychoses dépendent ou pas de la notion chronologique des crises.

La classification des psychoses repose sur deux principaux critères :

- L'origine ou l'étiologie de la psychose : est ce qu'elle est iatrogène ? y-a-t-il une relation avec l'épilepsie ?
- La chronologie des crises : la psychose se produit entre une crise et l'autre ? après une série de crises ? indépendamment des crises ?

Ainsi, on peut distinguer :

- Les psychoses interictales : elles ne sont pas en relation directe avec la chronologie de la crise. Elles surviennent chez des personnes en pleine conscience connues pour être épileptiques. Elles peuvent être brèves ou chroniques, spécifiques ou non spécifiques à l'épilepsie. Nombreux sont les facteurs de risque qui favorisent l'apparition et l'aggravation de ce types de crises. On peut citer l'épilepsie réfractaire, l'épilepsie

temporale, une anomalie au niveau de l'aire CA1 de l'hippocampe, un retard mental, des antécédents de troubles psychotiques. **(52)**

- Les psychoses péri-ictales : Elles sont en rapport avec la chronologie de la crise. Elles se divisent en 3 sous-catégories avec des troubles pré-ictales précédant la crise, des troubles ictales qui se produisent au cours de la crise, et des troubles post-ictales (les plus fréquentes ici) qui suivent une crise ou une série des crises. Il existe 3 critères qui permettent de nous orienter vers un diagnostic des psychoses post-ictales : le délai de survenue de l'épisode psychotique est aux alentours d'une semaine, la durée de l'épisode oscille entre 2 semaines et 2 mois, la clinique se traduit avec des délires, des hallucinations visuelles et auditives (moins fréquentes que celles rapportées dans les psychoses interictales), une logorrhée, une expression excessive des émotions avec une dominance mélancolique et une désinhibition sexuelles. La conscience reste non ou peu altérée. A ces critères, on rajoute un 4<sup>ème</sup> critère qui exclut le diagnostic différentiel tel que l'iatrogénie, l'état de mal épileptique non convulsif, le sevrage alcoolique, le traumatisme crânien **(53)**. La dangerosité de ce type de psychoses vient surtout de la violence qui peut accompagner les comportements hostiles et agressifs des patients envers leur entourage. **(54)**
- Les psychoses iatrogènes : elles sont secondaires au traitement AE (prise ou arrêt d'un AE, interaction médicamenteuse). Les médicaments à manier avec prudence sur le plan psychiatrique sont : le pérampanel, le lévétiracétam, le zonisamide, le topiramate, vigabatrine et le tiagabine.

## **I.5.2 La stigmatisation et l'ostracisme**

### **I.5.2.1 Définition**

La stigmatisation est un phénomène social basé sur des aspects discriminatoires à l'égard d'un individu ou d'un sous-groupe d'individus par un groupe qui se définit comme majoritaire ou cohérent. Selon Erving Goffman, sociologue et linguiste américain, la personne stigmatisée se définit comme « n'étant en rien différent d'un quelconque être humain, alors même qu'il se conçoit comme quelqu'un à part. **(53)**. Il inclut une notion sociale dans sa définition « le stigmaté est ce qui, lors d'une interaction affecte, en le discréditant, l'identité sociale d'un individu ».

La stigmatisation dans le domaine de santé constitue une question préoccupante en raison de son impact sur la santé des patients mais aussi de son retentissement psychosocial et économique

sur l'entourage du sujet stigmatisé.

### **I.5.2.2 Conséquences sur les épileptiques**

L'épileptique a tendance à cacher ses crises et sa maladie. Il ressent une sensation de culpabilité qui sera, avec l'attitude négative de la société, à l'origine de son isolement. L'impact direct de la stigmatisation sur la détérioration de la qualité de vie du patient épileptique a été démontré dans les recherches et les études. Cette stigmatisation est fréquemment responsable des troubles anxiodépressifs, d'un manque d'estime de soi et des perturbations sur le plan émotionnel.

### **I.5.2.3 Comment agir ?**

La méconnaissance de la maladie, ses aspects, ses conséquences sur les patients ainsi que sur leurs proches est la principale source des fausses idées stéréotypées qui ont favorisé la stigmatisation et le rejet social des patients épileptiques et malgré les avancées et les campagnes de sensibilisation qui ont pu « sortir l'épilepsie de l'ombre » pour bien être accepté et intégré dans la société, les idées et les attitudes du grand public.

De nombreuses choses restent à faire :

- Oser parler de sa maladie. La communication est le meilleur moyen pour en finir avec les préjugés et les fausses idées
- Expliquer au grand public que l'épilepsie n'est pas une maladie psychiatrique et contagieuse. L'épileptique n'est pas « fou » et la majorité des épileptiques mènent une vie socio-professionnelle normale
- Chaque personne peut venir en secours d'un épileptique qui fait une crise

### **I.5.3 Le permis de conduire**

L'arrêté du 18 Décembre 2015 modifiant l'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, a rendu la législation plus souple pour les épileptiques. Ce texte a levé l'interdiction absolue de conduite automobile pour les personnes atteintes d'une épilepsie.

Tant pour le groupe « léger » (A, A1, B1, B, BE) que pour le groupe « lourd » (C, D, EC, EB, B professionnel), le permis de conduire ne doit être ni délivré ni renouvelé au candidat ou conducteur atteint d'une affection, qu'elle soit mentionnée ou non dans la présente liste, susceptible de constituer ou d'entraîner une incapacité fonctionnelle de nature à compromettre

la sécurité routière lors de la conduite d'un véhicule à moteur. La décision de délivrance ou de renouvellement du permis par l'autorité préfectorale est prise à la suite d'un avis de la commission médicale départementale ou d'un médecin agréé. L'avis adressé au préfet peut contenir, si les conditions l'exigent pour la sécurité routière, des propositions de mentions additionnelles ou restrictives sur le titre de conduite.

Avant chaque contrôle médical, le candidat ou le conducteur remplit une déclaration décrivant loyalement ses antécédents médicaux, une éventuelle pathologie en cours et les traitements pris régulièrement.

Un test de conduite par une école de conduite peut être demandé. Le médecin agréé ou la commission médicale peuvent, après un premier examen, s'ils le jugent utile, demander l'examen de l'intéressé par un spécialiste de la commission médicale d'appel. Ce dernier répondra aux questions posées par le médecin agréé ou la commission, sans préjuger de leur avis. **(54)**

Les assurances n'appliquent généralement pas de surprime aux conducteurs épileptiques. Cependant, en cas de sinistre, c'est la validité même du permis qui peut être remise en cause.

Dans la plupart des cas, l'assureur considèrera que le conducteur n'était pas en état de conduire et qu'il ignorait l'imminence d'une crise. L'assureur prendra alors en charge les dommages causés aux tiers au titre de la responsabilité civile du contrat.

Cette décision pourrait être appliquée dans la plupart des situations comme en cas d'épilepsie et conduite de poids lourd par exemple. En revanche, l'assurance pourra ne pas indemniser les dommages subis par le conducteur.

#### **1.5.4 Le travail**

Près de 70% des épileptiques arrivent à s'insérer dans le monde du travail. Cette insertion professionnelle est une notion très importante qui va constituer le premier pas dans l'intégration et qui va empêcher que les personnes concernées soient victimes régulières des préjugés tels que le handicap mental et/ou physique. L'insertion d'une personne épileptique varie d'une manière considérable selon le type des crises, leurs fréquences et leurs contrôles par un traitement médicamenteux.

Des consultations pluridisciplinaires médico-psychologiques sont nécessaires pour évaluer l'état de santé de la personne épileptique, suivre l'évolution de la maladie et la fréquence des crises, et



établir dans la suite les possibles compatibilités avec les caractéristiques techniques et environnementales du poste de travail afin de faciliter l'accès et le maintien de ce poste.

En effet, des incompatibilités réglementaires existent entre l'épilepsie et certains métiers : profession de sécurité, défense nationale, plongeurs professionnels, personnel navigant et contrôle aérien, personnel du réseau ferré national. De cette incompatibilité décèlent des activités déconseillées comme : le travail en hauteur, les postes de sécurité, le travail isolé, le travail exigeant la conduite d'un véhicule professionnel, d'engins ou de machines dangereuses.

### **1.5.5 Le sport**

Il est très rare qu'une crise épileptique soit déclenchée par la pratique d'une activité sportive. Cependant, la population épileptique reste beaucoup moins active que la population générale.

Un rapport de la ligue contre l'épilepsie en Italie, publié en 2016, établit la relation entre la reprise d'activité physique et la diminution de la fréquence des crises chez les personnes concernées. Ainsi, le rapport revient sur l'importance du sport dans la réduction des troubles psycho-sociaux et la limitation des comorbidités. **(55)**

Plusieurs études ont prouvé les effets du sport sur la fréquence des crises, la diminution des états dépressifs chez la personne épileptique ainsi que l'amélioration de son fonctionnement social et sa qualité de vie.

Le choix du sport autorisé, après avoir discuté avec le neurologue, dépend de plusieurs critères tels que les types de crises, leurs fréquences, l'influence des médicaments en cours et les troubles métaboliques associées (hypoglycémie, hyponatrémie, hypoxie et hyperventilation). Le neurologue prend en considération les risques liés au sport (risque de chute, risque de noyade, sport de contact...).

Certaines activités sportives sont contre-indiquées : plongée, parachutisme, vol à voile, vol libre, sport mécanique. D'autres sont à surveiller comme la natation et le canoë. Les sports à favoriser sont les sports collectifs, la danse, les arts matériaux, la course à pied. **(56)**

### **1.5.6 Le sommeil**

Il semble que le manque du sommeil pourrait provoquer certaines crises notamment celles généralisées idiopathiques comme dans le cas de l'épilepsie myoclonique généralisée.

La qualité du sommeil est une notion très importante chez les personnes épileptiques et toute dégradation de celle-ci peut avoir des conséquences négatives rendant les circonstances de vie de l'épileptique plus pénibles.

Le fait de respecter les posologies et les horaires de prise des AE a un impact direct sur l'observance et l'adhésion thérapeutique du patient.

Quelques conseils pour améliorer la qualité du sommeil :

- Programmer les horaires du coucher et du lever
- Prendre des repas légers le soir
- Dormir suffisamment (7 à 10h)
- Éviter la consommation des boissons alcoolisées, caféinées et le tabac
- Pratiquer une activité physique régulière
- Éviter d'utiliser son portable ou PC dans son lit (la télé et les jeux vidéo sont autorisés pour les patients épileptiques ne souffrant pas d'une épilepsie photosensible).

## II Évaluation de la conformité de la dose des AE prescrits au Liban

---

### II.1 Cadre, contexte et objectifs de l'étude

#### II.1.1 Zone d'étude

Le Liban est un pays levantin du Proche-Orient situé sur la Méditerranée à la croisée de trois continents : L'Asie, l'Afrique et l'Europe. Sa superficie est de 10452 Km<sup>2</sup> et sa capitale est Beyrouth, principale aire urbaine avec ses banlieues où résident près de 3 millions habitants.

Depuis le mandat français, aucun recensement de la population n'a été fait et les derniers chiffres officiels remontent aux années 30. On estime aujourd'hui que le nombre des résidents (libanais et réfugiés tous confondus) s'élève à 6,6 millions habitants (ONU 2018) dont la majorité se situe dans des zones urbaines (85%). Selon le dernier rapport de la commission européenne sur la protection sociale et les opérations d'aides humanitaires, publié après l'explosion qui s'est produite dans le port de Beyrouth le 4 Aout 2020, le nombre estimé des réfugiés est de 1,9 million dont 1,5 million de syriens qui ont fui la guerre civile depuis 2013, 270 000 palestiniens expulsés de leurs territoires (Nakba de 1948) et 19 000 d'autres nationalités (soudanais, égyptiens et irakiens selon la HCR et l'UNRWA). (57)

Administrativement, et ceci depuis 2003, le pays est divisé en 8 gouvernorats (Mohafazat) et 25 districts. En 2004, le conseil du développement et de la reconstruction du Liban a publié un document inédit sur le schéma d'aménagement du territoire libanais (SDATL). Le projet réalisé en coopération entre l'Institut Paris Région (anciennement IAURF) et Dar-Al-Handasah, sous la direction d'un comité composé de Fouad Awada, Jean-Louis Pagès, Bassem Nsouli et Charbel Nahas, a porté pour la première fois un plan d'encadrement de l'urbanisme et d'aménagement de territoire. Les travaux du SDATL définissent les aires urbaines où se concentrent la grande majorité de la population et établit un lien entre l'impact des guerres successives, la transition démographique et l'exode libanais.

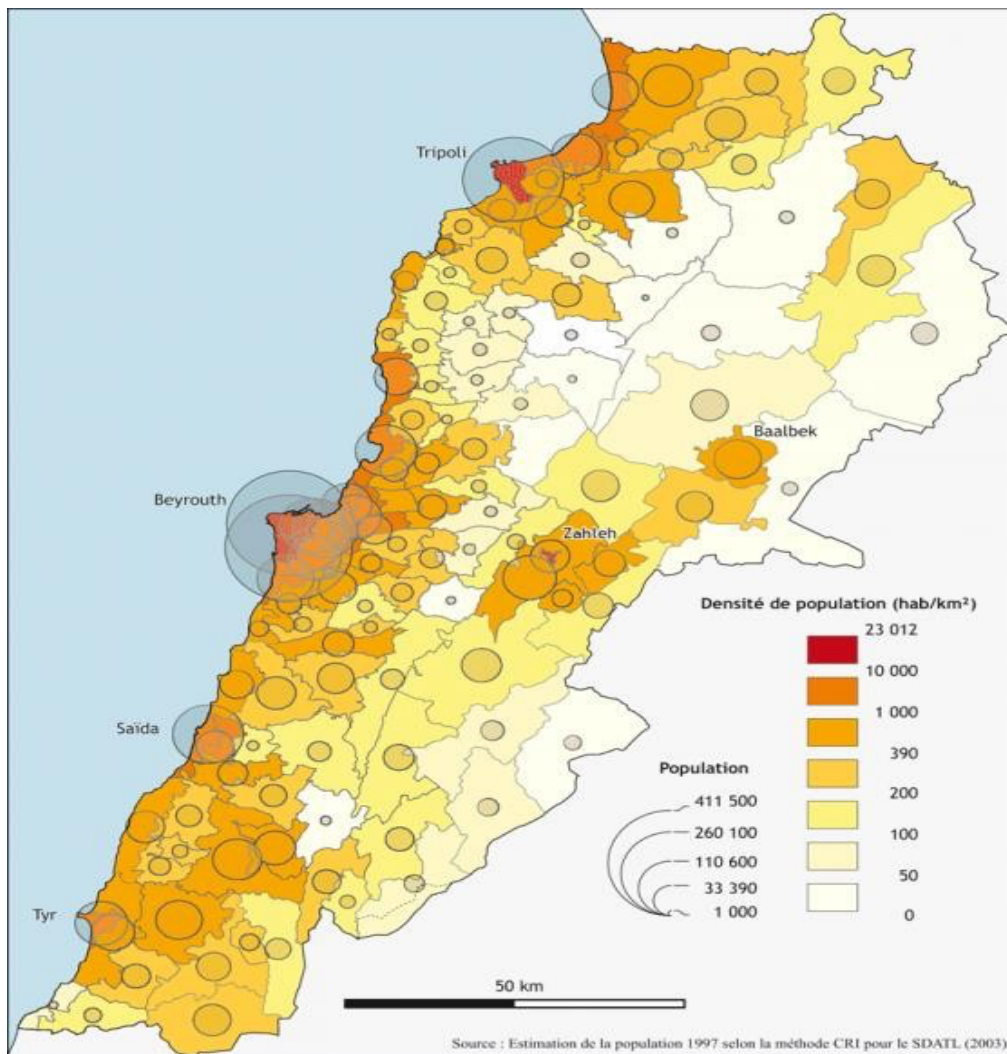


Figure 12: Population et densité de population au Liban (58)

Beyrouth et ses banlieues ou le Grand Beyrouth représente la zone urbaine la plus peuplée avec plus de 40% de la population générale (Figure 12, Tableau 4).

Tableau 4: Répartition de la population dans les aires urbaines libanaises (59)

Aire urbaine	Population
Beyrouth	2 916 776 habitants
Tripoli	849 918 habitants
Sidon	265 934 habitants
Zahlé	201 776 habitants
Tyr	174 606 habitants
Baalbek	104 863 habitants
Nabatieh	104 098 habitants

## **II.1.2 Système de santé au Liban**

L'objectif fondamental d'une politique de santé au Liban, comme en tout pays, doit être d'assurer à chacun, en fonction de ses besoins, un accès adéquat aux soins de santé. L'offre de soins implique formation, activité et rémunération de professionnels de santé, invention, production et commercialisation de médicaments et de technologies médicales, fonctionnement des hôpitaux et des centres de soins.

### **II.1.2.1 Quelques repères historiques**

Depuis l'indépendance du Liban en 1943, le ministère de la santé et des affaires sociales coordonne l'organisation entre les différents acteurs de la santé publique. La production de soins se fait grâce à différentes structures et programmes nationaux. La santé relève surtout du secteur privé, et on peut la considérer comme une marchandise qui répond à la loi de l'offre et de la demande.

Il a fallu attendre une dizaine d'années avant que les réformes sanitaires se mettent en place avec l'ère Chehabiste (la présidence de Fouad Chehab 1958-1964). La création de la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS) en 1963 fut un événement majeur dans l'histoire du système de santé libanais. La CNSS est une institution semi-publique à caractère social possédant une autonomie financière et administrative, qui intervient avec d'autres acteurs dans le but d'assurer les soins nécessaires à la population.

La guerre civile (1975-1991) a anéanti les infrastructures sanitaires laissant des graves dégâts autant sur le secteur public que privé. Avec les accords de Taef qui ont mis fin à la guerre, le ministère de la santé publique (MSP) a continué son rôle principal d'assurer les soins à la population non couverte par la CNSS. Un des effets les plus marqués dans les années post-guerre c'est la disparité dans la qualité et la quantité des services offerts ainsi que la manière de distribution géographique « chaotique » qui a défavorisé les classes les plus démunies.

Depuis quelques années, le gouvernement libanais tente à exécuter son programme adopté en 1993 et soutenu par la banque mondiale et l'OMS, visant à appliquer les réformes afin d'améliorer l'efficacité du système sanitaire, réduire les dépenses directes des ménages et augmenter la couverture sociale en appuyant le rôle de la CNSS qui doit retrouver son caractère égalitaire de gestion via une restructuration moderne des prestations. **(60)**

### **II.1.2.2 Les institutions de couverture sociale**

En première ligne, le MSP assure les soins pour 44% de la population. Les bénéficiaires sont des personnes non affiliées à la CNSS ou à d'autres institutions offrant une protection formelle. Les services concernent aussi bien le secteur privé (remboursement à la hauteur de 85%) que le public (remboursement à la hauteur de 95%) et couvrent une prise en charge de certains médicaments très coûteux utilisés dans le contexte des maladies chroniques.

En deuxième ligne, on peut regrouper les institutions sous le titre de la protection formelle ou institutionnelle. Celle-ci ne concerne que les salariés déclarés et couvre une partie de leurs besoins sociaux. Parmi ces institutions, on cite **(61)** :

- La CNSS : Elle gère les allocations familiales, les indemnités pour maladie et maternité et les indemnités de fin de service. Malgré la loi qui les cite, les accidents de travail et les maladies professionnelles ne sont pas prises en charge par cette institution. L'assurance vieillesse n'est toujours pas adoptée. Les bénéficiaires de cette caisse nationale sont : les enseignants des écoles privées, les chauffeurs et propriétaires des taxis, les étudiants universitaires, les boulangers et leurs employés, les ouvriers et les salariés du secteur privé ainsi que les ouvriers et salariés des institutions publiques non soumis au régime des fonctionnaires d'état. 30% de la population bénéficie des services de cette caisse.
- La coopérative des fonctionnaires du secteur public : Elle est réservée aux employés du secteur public soumis au régime des fonctionnaires. Les services qu'elle offre sont les bourses scolaires, les aides sociales (naissance, mariage, décès) et les indemnités pour les hospitalisations et les consultations avec un taux variable de remboursement. Environ 7,5% de la population est concernée par les offres de la COOP.
- Le secteur des non-civils : Il concerne tous les corps militaires (armée, sûreté générale, sûreté de l'état, douane et forces de sécurité intérieure) et couvre 100% des frais des hospitalisations et des consultations pour les soldats ainsi que 75% les membres de leurs familles. En outre, Les frais de scolarité sont couverts avec un taux de 50 à 75%.

A ces institutions qui se reposent sur l'intervention étatique se rajoutent les assurances privées qui assurent une offre totale ou complémentaire des autres types de protection sociale.

### **II.1.2.3 Les couvertures de santé**

Jusqu'à présent, la couverture médicale universelle au Liban n'existe pas. Des propositions de loi ont été proposées en 2018 et 2019 au sein des commissions parlementaires de santé, de travail et des affaires sociales pour mettre en place une sorte de tiers payant public dont toute la

population pourra en bénéficier, notamment les catégories socio-professionnelles qui ne sont pas couvertes par la CNSS et le MSP. Un projet qui consiste à créer une carte de santé et la faire rattacher à un comité et une caisse indépendante qui sera alimentée par les cotisations, devrait figurer en tête de liste des priorités gouvernementales.

La gestion de la maladie au Liban repose surtout sur l'offre du secteur privé et les services des ONG à but non lucratif. Ces dernières sont souvent rattachées à des autorités ou des associations religieuses et communautaires.

Selon l'institut français du Proche-Orient, le recours au secteur privé est inévitable au Liban, puisqu'il représente aujourd'hui 85% de l'offre hospitalière totale.

#### **II.1.2.4 L'offre de soins**

Entre les notions « assurance » et « assistance », dans un pays où l'offre sanitaire est coordonnée par les conjonctures politiques et religieuses, on peut considérer le système de santé libanais comme libéral avec interventionnisme public timide dont les usagers bénéficient d'une liberté axée sur : la liberté de choix des producteurs de soins, la liberté de choix de plusieurs producteurs de soins ainsi que la liberté de choix de l'établissement de santé. **(61)**

L'évolution du système de santé et la multitude présence des acteurs dans les différents domaines : public, privés et associatif-caritatif, reflète la diversité des sources de financement des soins au Liban. Ce qui est sûr, c'est que le MSP joue un rôle majeur dans le financement des hospitalisations. Par ailleurs, les dépenses directes des ménages vont payer essentiellement les soins ambulatoires et les traitements médicamenteux. Le financement par l'impôt général sous formes d'allocations budgétaires va financer les frais de santé assurés par les hôpitaux privés et les frais de fonctionnement des infrastructures sanitaires publiques. **(61)**

Selon les chiffres du recueil national des statistiques sanitaires publiés en 2012, le nombre des médecins inscrits à l'ordre national des médecins s'élève à 11782, dont les deux-tiers sont des spécialistes qui exercent dans des cabinets privés, des cabinets externes des hôpitaux et des centres de santé primaire (90% des ONG et 10% sous la coordination MSP-ONG). Bien que le ratio Médecin/habitant est satisfaisant, la répartition sur le territoire reste inégalitaire. A l'image des médecins, la répartition des infrastructures sanitaires marque une nette différence entre la capitale (ses banlieues et le Mont-Liban) où on dénombre 115 hôpitaux et centres de santé primaire pour 41 au Sud et 47 au Nord.

## **Secteur Hospitalier**

Sur l'ensemble des 163 hôpitaux répartis sur tout le territoire libanais, on compte seulement 28 hôpitaux publics dont un seul avec le statut d'hôpital universitaire (HURH). Ces établissements sont rattachés directement au MSP et offrent des soins gratuits à la population. Jugé peu fiable et mal équipé en raison du budget limité, l'hôpital universitaire Rafic Hariri a su faire face à la crise sanitaire en s'adaptant très rapidement aux exigences médicales de la lutte contre la Covid-19. La majorité des établissements de santé publics a moins de 100 lits.

L'expansion des structures sanitaires dans les 20 dernières années s'est traduite par le développement des hôpitaux privés de courts et moyens séjours. Plus de 90 hôpitaux privés comptent moins de 100 lits et seuls 10 hôpitaux en comptent plus de 200 lits. (Syndicat des hôpitaux privés, 2011).

## **Secteur ambulatoire**

Ce secteur repose surtout sur les centres de santé primaire. Plus de 950 centres et dispensaires sont enregistrés au Liban en 2011. Ces établissements ont été déployés pendant la guerre civile, par des ONG à but non lucratif. Ils restent le premier choix pour les catégories sociales les plus pauvres. Entre 2002 et 2010, le recours à ces centres a été multiplié par 4. Le nombre de visites passe de 211 375 à 1 063 690. Des médecins généralistes et spécialistes, en coordination avec les municipalités et le ministère des affaires sociales, proposent des consultations à tarifs réduits, voire gratuits.

## **Secteur des médicaments**

Le marché pharmaceutique libanais est estimé à 1,75 milliards de dollars en 2016. La vente des produits pharmaceutiques représente 3,22 % du PIB national en 2016 (chiffres de l'autorité de développement et des investissements au Liban IDAL). Le marché repose surtout sur l'importation. On compte aujourd'hui environ 164 importateurs. En 2016, importations ont été estimées à 1,21 milliards de dollars. Les principales destinations d'importation sont l'Allemagne (15,7 %), les Etats-Unis (11,4 %), la France (10,7 %), la Suisse (7,6 %) et l'Italie (6,8 %).

La production des médicaments au Liban ne dépasse pas 10% des médicaments qui existent sur le marché **(60)**. Plusieurs laboratoires assurent l'essentiel de cette production dont Algorithm, Mediphar, Pharmaline, Mephico, Benta, etc.

Les médicaments utilisés sur le marché libanais doivent être enregistrés au préalable par le MSP. La majorité des médicaments sont vendus dans les pharmacies sur besoin d'ordonnance. Il existe cependant quelques exceptions, c'est le cas des stupéfiants morphiniques dont la délivrance exige une ordonnance sécurisée non renouvelable. C'est aussi le cas de quelques médicaments utilisés



dans l'épilepsie comme le phénobarbital, le diazépam et le clonazépam qui ne peuvent pas être délivrés et renouvelés sans ordonnance.

### **II.1.3 Problématique et objectifs**

Peu de données sur l'épidémiologie de l'épilepsie au Liban sont disponibles et particulièrement sur l'adéquation du traitement AE vis-à-vis de standards internationaux. La prise en charge multidisciplinaire d'un épileptique comporte plusieurs volets dont la thérapeutique qui exige une adaptation individuelle du traitement en fonction du profil physiopathologique, du type de crises ainsi que leurs fréquences et gravités.

Les données présentées dans cette thèse sont issues d'un projet au Liban mené par le Dr Lara MROUEH en collaboration avec l'UMR Inserm IRD 1094, sur 401 patients épileptiques, recueillies entre 2018 et 2019.

La question de recherche traitée ici est d'apprécier le bon usage de la dose prescrite chez les patients.

L'objectif général de l'étude était d'évaluer la conformité de la dose des AE prescrite par des neurologues en la comparant aux recommandations européennes et internationales.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- Évaluer la conformité des doses en fonction des générations des AE
- Évaluer le pourcentage du sous-dosage pour les molécules concernées selon chaque référentiel
- Évaluer la conformité des doses en fonction des facteurs suivants : le sexe, le contrôle de l'épilepsie, les comorbidités, les effets indésirables, la polythérapie (mono/poly) et la polymédication.

## **II.2 Aspects méthodologiques**

L'étude menée dans cette thèse est une étude transversale observationnelle, descriptive, et analytique basée sur des données recueillies et enregistrées par Lara MROUEH (62) au cours de sa thèse de recherche, soutenue le 9 Décembre 2019.

L'échantillon comporte 401 patients épileptiques recrutés dans les cabinets de 30 neurologues à Beyrouth et ses banlieues : 25 cabinets privés, 9 cabinets externes de 4 hôpitaux, 3 cabinets publics de 2 centres médicaux.

Ensuite, et après avoir donné leurs consentements, les données relatives à l'âge, au sexe, au poids, aux traitements utilisés (AE et autres), aux comorbidités, aux effets indésirables observés, ainsi qu'à la date de la dernière crise enregistrée (un facteur qui va nous orienter à établir un lien entre

le contrôle de l'épilepsie et la conformité de la dose) ont été recueillies.

### II.2.1 Référentiels utilisés

Afin d'évaluer la conformité de dose des AE prescrits chez nos patients, 3 référentiels souvent utilisés pour définir les recommandations internationales ont été choisis :

- 1- **La dose de l'AMM** : L'autorisation de mise sur le marché est une procédure obligatoire déclenchée par un laboratoire pharmaceutique pour pouvoir commercialiser une spécialité dans une indication précise. Elle est obtenue après avoir validé un dossier contenant toutes les données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité à la suite des essais précliniques et cliniques. On s'est référé aux monographies du VIDAL pour connaître la dose de l'AMM de chaque AE. **(63)**
- 2- **La DDJ de l'OMS** : La DDD est l'acronyme de l'expression anglaise *Defined Daily Dose* ou, littéralement, dose journalière définie. Elle est définie comme la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte **(64)**. Elle est attribuée par un bureau d'experts de l'OMS pour chaque substance active appartenant à la classification internationale ATC des principes actifs.
- 3- **La dose du NICE** : le National Institute for Health and Clinical Excellence est une organisation britannique indépendante, considérée comme agence du système national de santé anglais (NHS), ayant des responsabilités semblables à celles de la haute autorité de santé (HAS) en France. Elle définit les grandes directives de la santé publique et édicte les recommandations pour la promotion de la santé, la prévention et le traitement des maladies. **(65)**

### II.2.2 Directives et recommandations

Quel que soit l'antiépileptique utilisé, une réponse efficace au traitement est fortement liée à la dose prescrite et au rythme des prises. La marge thérapeutique des antiépileptiques est faible, c'est-à-dire la posologie nécessaire pour le contrôle des crises est proche de celle entraînant des effets indésirables. La conduite du traitement repose sur le principe des doses faibles augmentées progressivement (start low and go slow) incluant une phase de titration, suivie d'une dose d'entretien habituelle.

Les molécules dites « ancienne génération » exigent le calcul des doses en fonction du poids de chaque patient. Le poids moyen considéré pour calculer la dose selon l'AMM et la DDJ est de 75 kg pour une personne adulte. Pour les molécules de deuxième et troisième génération, les doses sont déjà données en milligrammes par jour.

Contrairement à la DDJ de l’OMS qui est traduite par une valeur unique précise, les valeurs du NICE et l’AMM sont présentées avec un intervalle de deux doses : minimale et maximale (Figures 13, 14 et 15). Ci-dessous, figurent les histogrammes montrant les doses recommandées des AE utilisés chez nos patients selon le NICE, la DDJ (OMS) et l’AMM (RCP).

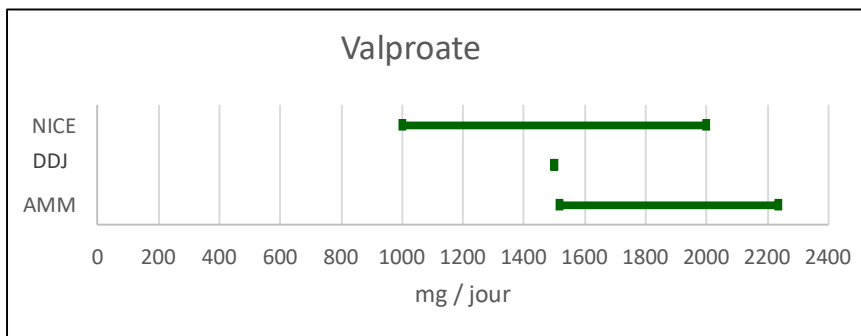
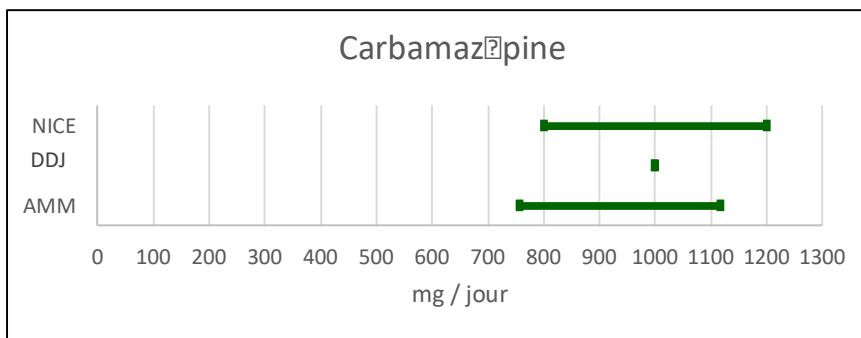
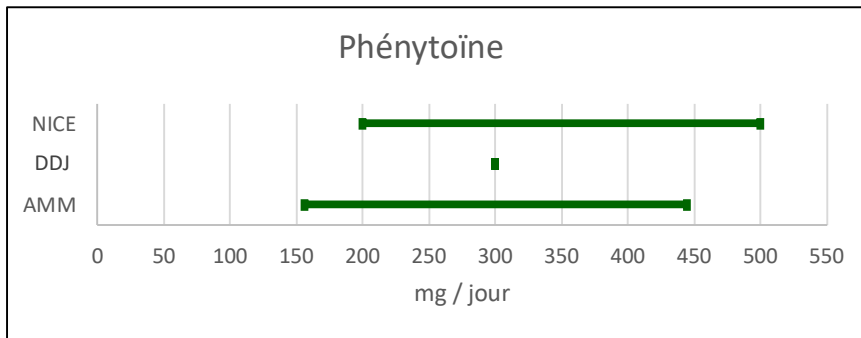
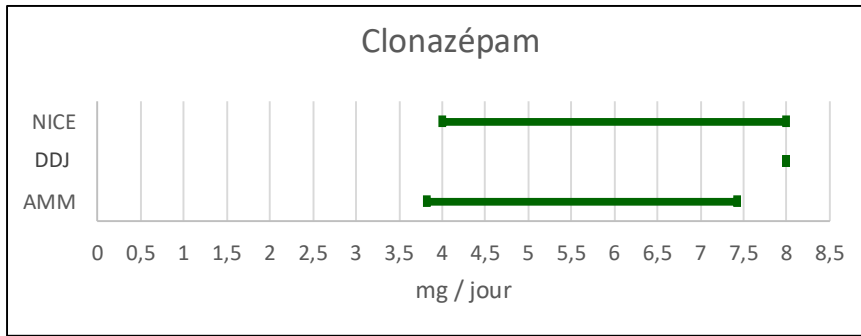
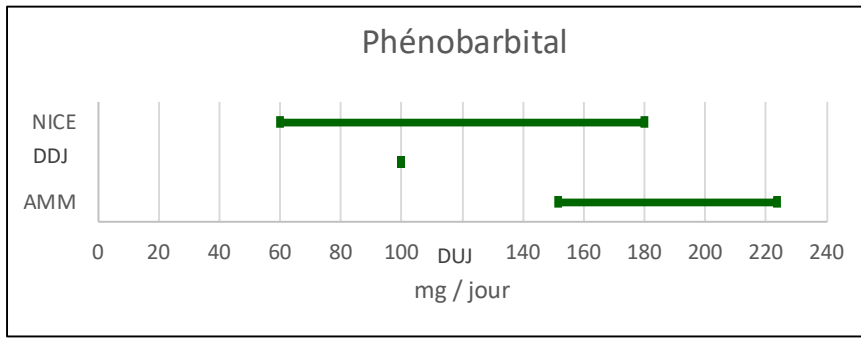


Figure 13: Doses recommandées des AE de 2ème génération selon le NICE, la DDJ et l'AMM

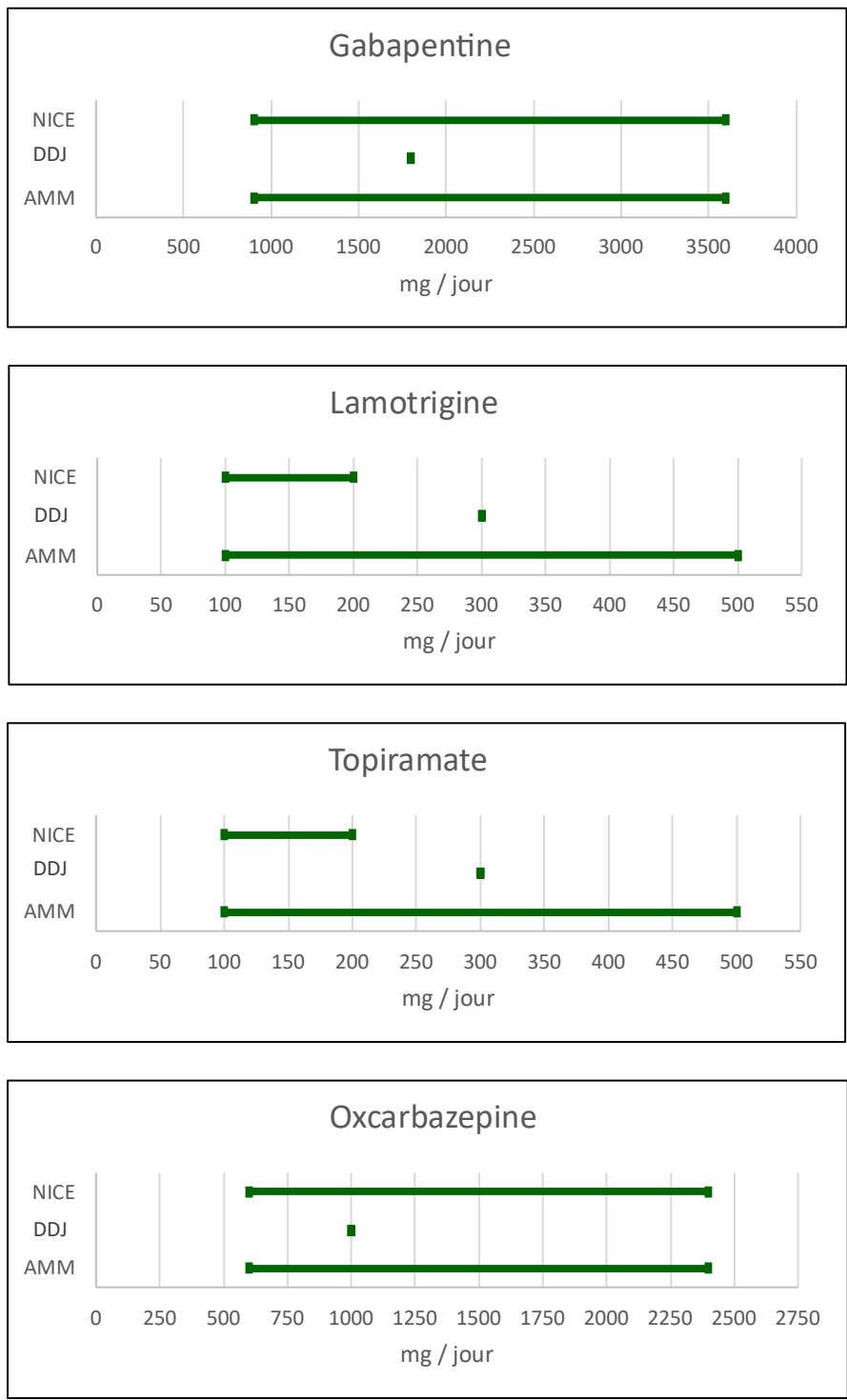


Figure 14: Doses recommandées des AE de 2ème génération selon le NICE, la DDJ et l'AMM

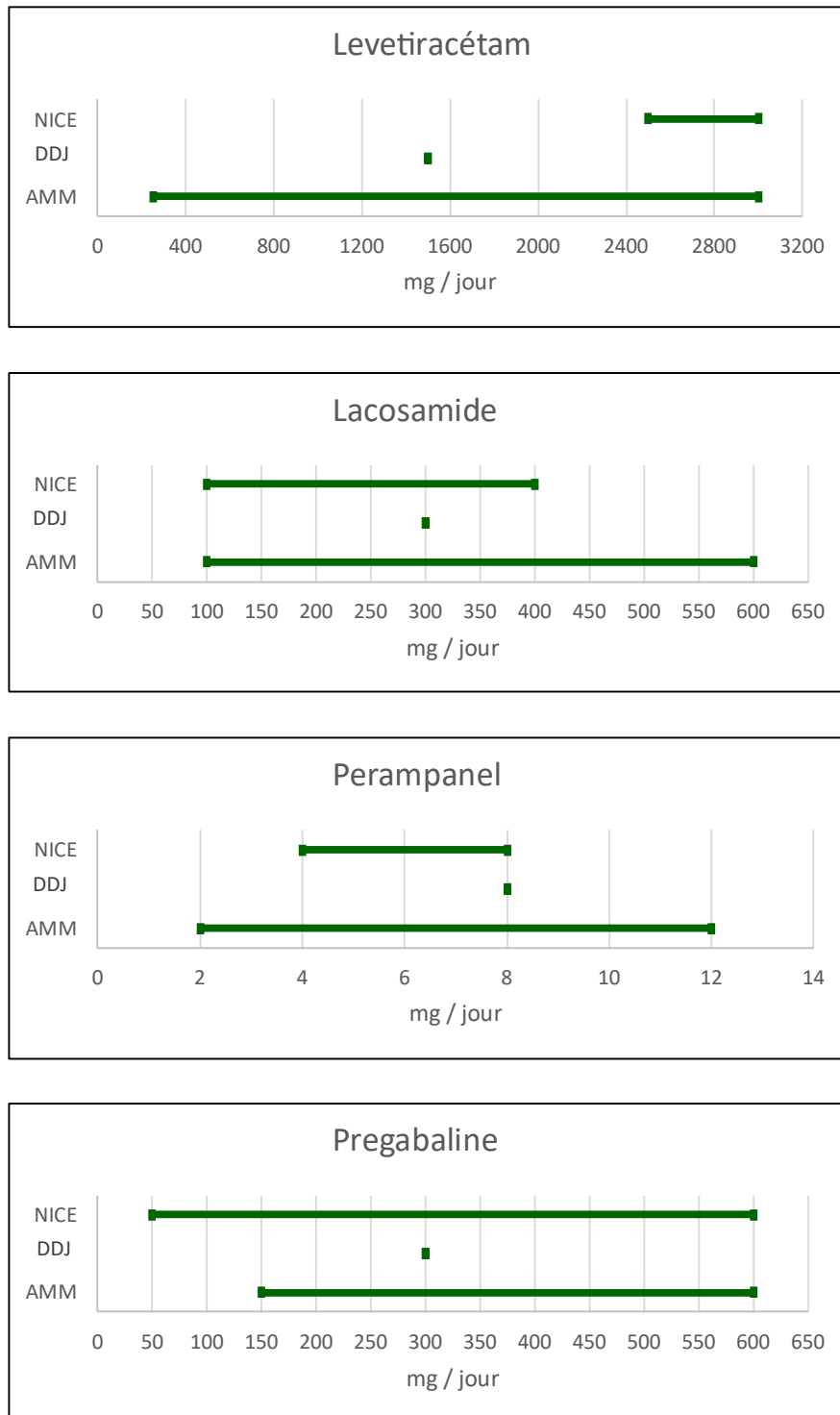


Figure 15: Doses recommandées des AE de 3ème génération selon le NICE, la DDJ et l'AMM

### II.2.3 Limites du sous-dosage

Lors de l'instauration d'un traitement antiépileptique, il est nécessaire d'adapter les doses tout en évitant d'une part l'inefficacité du traitement due au sous-dosage et d'autre part la toxicité due au surdosage.

Il faut mentionner aussi les limites du sous-dosage en vue de comprendre les modalités d'adaptation du traitement : phase de titration ? changement de molécule en monothérapie ?

association des molécules après l'échec d'une monothérapie ?

Comme mentionné précédemment, la conformité/non-conformité des doses varie d'un référentiel à un autre. On s'est intéressé au sous dosage, et les doses reçues ont été classées en 3 intervalles différents (Figure 16) :

- Intervalle 1 : les doses prescrites sont inférieures à la dose recommandée de 0 à 20 %
- Intervalle 2 : les doses prescrites sont inférieures à la dose recommandée de 21 à 40 %
- Intervalle 3 : les doses prescrites sont inférieures à la dose recommandée de plus de 40 %

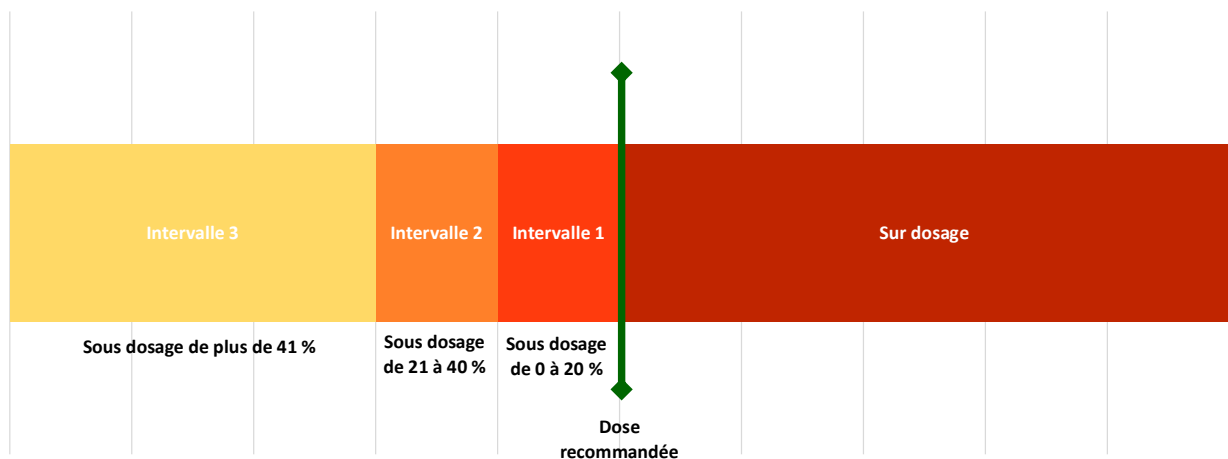


Figure 16: Classement des doses par rapport à la dose recommandée

## II.2.4 Critères d'inclusion / exclusion

Le choix de la population suit des critères d'inclusion qui ont été évalués avant le recrutement des sujets de l'étude.

Est incluse dans cette étude toute personne :

- De nationalité libanaise avec un âge égal ou supérieur à 18 ans
- Diagnostiquée épileptique par un neurologue (définition de la LICE)
- Recevant un traitement AE depuis plus de 6 mois
- Donnant son consentement par écrit d'avoir accepté de participer à cette étude

Les femmes enceintes, les personnes ayant un âge inférieur à 18 ans et les sujets diagnostiqués avec un retard mental ont été exclus de l'étude.

## II.3 Résultats

### II.3.1 Caractéristiques de la population de l'étude

L'étude renferme 401 personnes épileptiques dont la proportion des femmes était légèrement plus faible avec un pourcentage de 48,9 % (196/205). La moyenne d'âge était de  $38 \pm 15$  ans. Les différentes caractéristiques recueillies des facteurs étudiés figurent dans le tableau 5 ci-dessous. Près de 47,0 % des patients avaient une épilepsie contrôlée, la dernière crise enregistrée remontait à plus de 6 mois. Environ 54,0 % étaient des personnes avec des comorbidités associées tels que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, les pathologies neurodégénératives, neurovasculaires, cardiovasculaires, respiratoires, ainsi que des troubles psychiatriques (dépression, anxiété, psychose). Les effets indésirables sont apparus chez près de 51 % des sujets. Près de 21,0 % de de la population étudiée était polymédiquée (au moins 5 médicaments, y compris les AE).

Tableau 5: Récapitulatif des caractéristiques des 401 patients étudiés

Variables	n (%)
<b>Sexe</b>	
Homme	205 (51,1)
Femme	196 (48,9)
<b>Epilepsie contrôlée</b>	
Oui	187 (46,6)
Non	214 (53,4)
<b>Effets indésirables</b>	
Oui	205 (51,1)
Non	196 (48,9)
<b>Présence de comorbidités</b>	
Oui	217 (54,1)
Non	184 (45,9)
<b>Thérapie adoptée par les neurologues</b>	
Monothérapie	233 (58,1)
Polythérapie	168 (41,9)
<b>Polymédication</b>	
Oui	85 (21,2)
Non	316 (78,8)



### II.3.2 Répartition des molécules utilisées

La majorité des patients a reçu un traitement de la première génération (98,0 %) en mono ou polythérapie. Environ 22,0 % des patients ont eu recours à un traitement de la deuxième génération et 34,0 % ont été traités avec des molécules de la troisième génération. Le valproate de sodium est le médicament le plus prescrit avec la carbamazépine et le lévétiracétam (Figure 17).

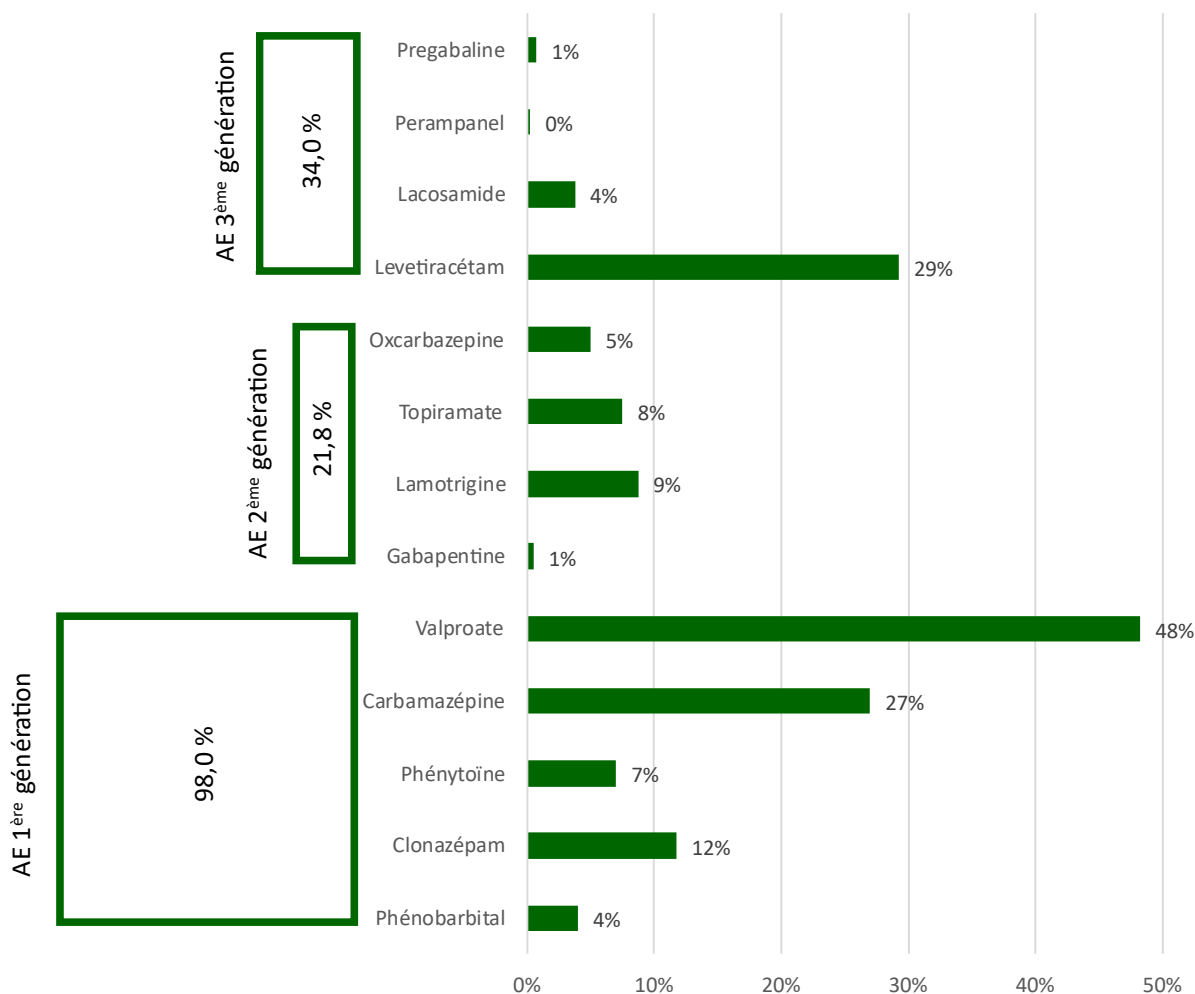


Figure 17: Répartition des traitements chez les patients. Les pourcentages sont calculés par rapport à un total de 401 patients.

### II.3.3 Conformité

Les résultats obtenus sont détaillés en fonction des paramètres étudiés. En premier temps, le taux de conformité a été comparé en fonction des paramètres étudiés (sexe, stabilité de l'épilepsie, comorbidités, effets indésirables, mono/polythérapie antiépileptique et polymédication), suivie d'une comparaison entre les 3 référentiels. En deuxième temps, ce taux a été comparé en fonction de chaque génération d'AE. Sur les histogrammes réalisés, le pourcentage de la

conformité a été distribué en 3 groupes : conforme, sur dosage et sous dosage. En dernier temps, la conformité entre les molécules a été comparée au sein de chaque génération. Et par la suite une comparaison du pourcentage du sous-dosage des molécules concernées avec les trois référentiels a été effectuée.

### II.3.3.1 En fonction des paramètres étudiés

Sur 401 patients, les taux de non-conformité sont différents d'un référentiel à un autre (Figure 18). Il est à noter qu'en cas d'une association d'AE, si le patient a un seul AE en sous dosage ou en surdosage, le traitement du patient est classé non conforme.

En se référant à l'AMM, presque la moitié des patients reçoit des doses non conformes de leur traitement. Entre DDJ et NICE, les résultats semblent être opposés : selon la DDJ, près de 86,0 % des patients perçoivent un traitement dont les doses sont non conformes, contre seulement près de 33,0 % selon la NICE (Figure 18).

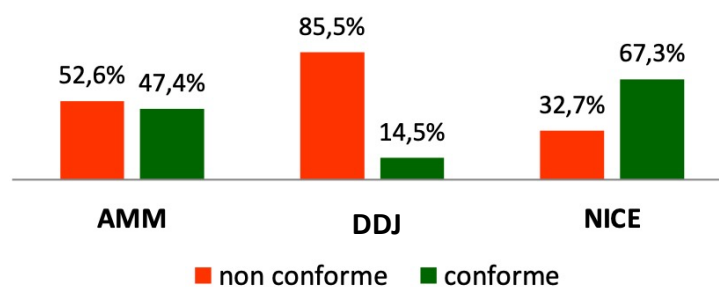


Figure 18: Conformité du dosage des antiépileptiques prescrits pour 401 patients en fonction des recommandations internationales

L'étude a été effectuée sur un nombre presque équivalent d'hommes et de femmes, 205 et 196 patients respectivement. Chez les patients ayant une épilepsie contrôlée, 46,0 % prennent une dose non conforme selon l'AMM (Tableau 6). Presque le même taux de non-conformité est aussi noté en se basant sur la NICE (47,3 %) (Tableau 8). Cependant, selon la DDJ, ce taux est légèrement plus faible (44,9 %) (Tableau 7).

Le traitement antiépileptique a provoqué des effets indésirables chez environ la moitié des patients. Ceci ne semble pas être lié à une non-conformité des doses administrées, puisqu'en cas de présence ou d'absence d'effets indésirables, le pourcentage des patients à doses conformes n'est pas significativement différent de celui des patients à doses non conformes ( $\approx 50\%$ ) quel que soit le référentiel.

Pareillement, d'autres comorbidités s'ajoutant à l'épilepsie sont présents chez 54,0 % des patients

recrutés. En cas de présence de comorbidité, le taux de conformité du traitement antiépileptique est de 56,3 % selon l'AMM, 51,7 % selon la DDJ et 54,1 % selon la NICE. Ce taux reste statistiquement équivalent à celui de la non-conformité sans aucune différence significative entre une dose conforme ou non conforme.

Environ 58 % des patients reçoivent un traitement antiépileptique en monothérapie. Selon les recommandations du NICE, parmi ceux ayant une monothérapie, 51,1% des patients sont classés non-conformes alors que la majorité des patients (61,5 %) sont classés comme conformes. Chez les 168 patients sous une polythérapie, la fréquence des patients à traitement non conforme est significativement plus élevée que ceux à traitement conforme (48,9 % et 38,5 % respectivement) (Tableau 8). Néanmoins, des différences non significatives entre les taux de conformité et de non-conformité ont été observées en fonction de la thérapie adoptée selon la DDJ et l'AMM (Tableau 7 et tableau 6)

En plus du traitement antiépileptique, 21,2 % des patients sont sous polymédication. Que ce soit selon l'AMM, la DDJ et la NICE, le taux de conformité / non-conformité au sein du groupe des patients sous polymédication reste inchangée.

Ci-dessous figurent les résultats de conformité en fonction des paramètres étudiés avec les trois référentiels :

Tableau 6: Conformité des doses en fonction des paramètres étudiés selon l'AMM

	Conformité AMM		p-value
	Non Conforme n (%)	Conforme n (%)	
<b>Sexe</b>			
Homme	107 (50,7)	98 (51,6)	0,9 <sup>a</sup>
Femme	104 (49,3)	92 (48,4)	
<b>Épilepsie contrôlée</b>			
Oui	97 (46,0)	90 (47,4)	0,8 <sup>a</sup>
Non	114 (54,0)	100 (52,6)	
<b>Effets indésirables</b>			
Oui	102 (48,3)	103 (54,2)	0,2 <sup>a</sup>
Non	10 (51,7)	87 (45,8)	
<b>Comorbidités</b>			
Oui	110 (52,1)	107 (56,3)	0,4 <sup>a</sup>
Non	101 (47,9)	83 (43,7)	
<b>Thérapie adoptée</b>			
Mono	124 (58,8)	109 (57,4)	0,8 <sup>a</sup>
Poly	87 (41,2)	81 (42,6)	
<b>Polymédication</b>			
Oui	41 (19,4)	44 (23,2)	0,4 <sup>a</sup>
Non	170 (80,6)	146 (76,8)	

<sup>a</sup> *chi-square test*

Tableau 7: Conformité des doses en fonction des paramètres étudiés selon la DDJ

	Conformité DDJ		p-value
	Non Conforme n (%)	Conforme n (%)	
<b>Sexe</b>			
Homme	174 (50,7)	31 (53,4)	0,7a
Femme	169 (49,3)	27 (46,6)	
<b>Épilepsie contrôlée</b>			
Oui	154(44,9)	33(56,9)	0,09a
Non	189 (55,1)	25 (43,1)	
<b>Effets indésirables</b>			
Oui	172 (50,1)	33 (56,9)	0,3a
Non	171 (49,9)	25 (43,1)	
<b>Comorbidités</b>			
Oui	187 (54,5)	30 (51,7)	0,7a
Non	156 (45,5)	28 (48,3)	
<b>Thérapie adoptée</b>			
Mono	193 (56,3)	40 (6,0)	0,07a
Poly	150 (43,7)	18 (31,0)	
<b>Polymédication</b>			
Oui	72 (21,0)	13 (22,4)	0,8a
Non	271 (79,0)	45 (77,6)	
a chi-square test			

Tableau 8: Conformité des doses en fonction des paramètres étudiés selon le NICE

	Conformité NICE		p-value
	Non Conforme n (%)	Conforme n (%)	
<b>Sexe</b>			
Homme	60 (45,8)	145 (53,7)	0,1a
Femme	71 (54,2)	125 (46,3)	
<b>Épilepsie contrôlée</b>			
Oui	62 (47,3)	125 (46,3)	0,8a
Non	69 (52,7)	145 (53,7)	
<b>Effets indésirables</b>			
Oui	63 (48,1)	142 (52,6)	0,4a
Non	68 (51,9)	128 (47,4)	
<b>Comorbidités</b>			
Oui	71 (54,2)	146 (54,1)	0,98a
Non	60 (45,8)	124 (45,9)	
<b>Thérapie adoptée</b>			
Mono	67 (51,1)	166 (61,5)	0,049a
Poly	64 (48,9)	104 (38,5)	
<b>Polymédication</b>			
Oui	31 (23,7)	54 (20,0)	0,4a
Non	100 (76,3)	216 (80,0)	
a chi-square			

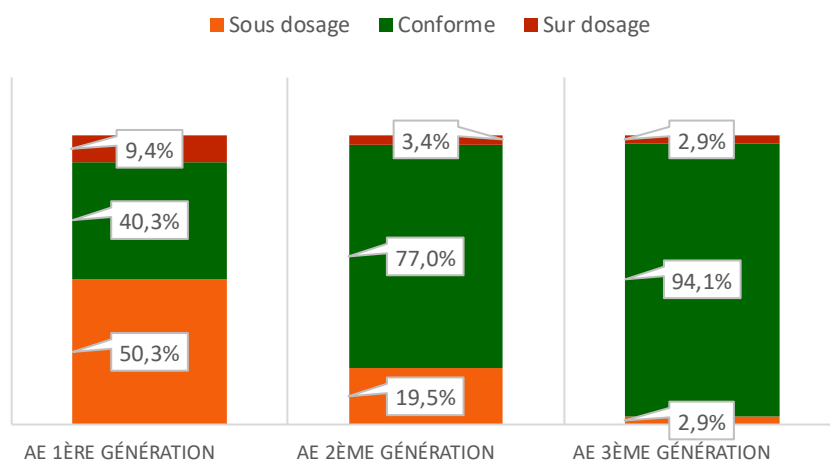
### II.3.3.2 En fonction de la génération de la molécule antiépileptique

Selon l'AMM : le taux de conformité était très important avec les molécules de la 3<sup>ème</sup> génération où il atteint 94,1 %. Il était moins important avec les molécules de la 2<sup>ème</sup> génération (77,0 %) et beaucoup moins important avec celles de 1<sup>ère</sup> génération (40,3 %). Presque la moitié des patients (50,3 %) traités avec une molécule de la 1<sup>ère</sup> génération a montré que les doses prescrites sont inférieures à ce qui est recommandé dans le RCP (Figure 15).

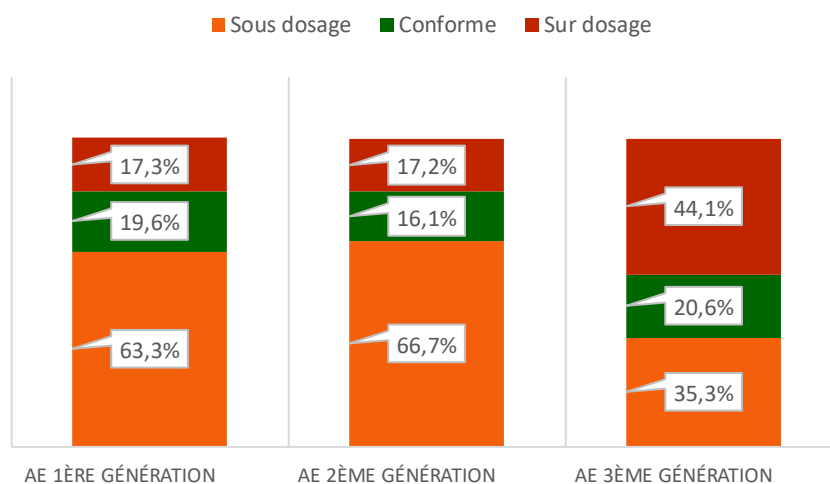
Selon la DDJ : le taux de conformité des doses des molécules utilisées dans cette étude, toutes générations confondues, est inférieur à 50,0 %. Le pourcentage des patients en sous-dosage était plus important que ceux ayant reçu des doses conformes à la DDJ avec respectivement 67,0 % et 63,0 % pour les molécules de la 2<sup>ème</sup> et la 1<sup>ère</sup> génération. Ce taux de sous-dosage était moins faible avec les molécules de la 3<sup>ème</sup> génération (35,0 %) qui présentaient le taux de surdosage le plus élevée parmi les trois générations (44,1 %) (Figure 15).

Selon le NICE : le taux de conformité des 3 générations a marqué des valeurs plus importantes que celles observées au cours de la comparaison avec les doses de la DDJ et l'AMM. Il était de 95,6 % pour les molécules de la 3<sup>ème</sup> génération, 83,9 % pour les molécules de la 2<sup>ème</sup> génération et 66,8 % pour les molécules de la 1<sup>ère</sup> génération (Figure 19).

## AMM



## DDJ



## NICE

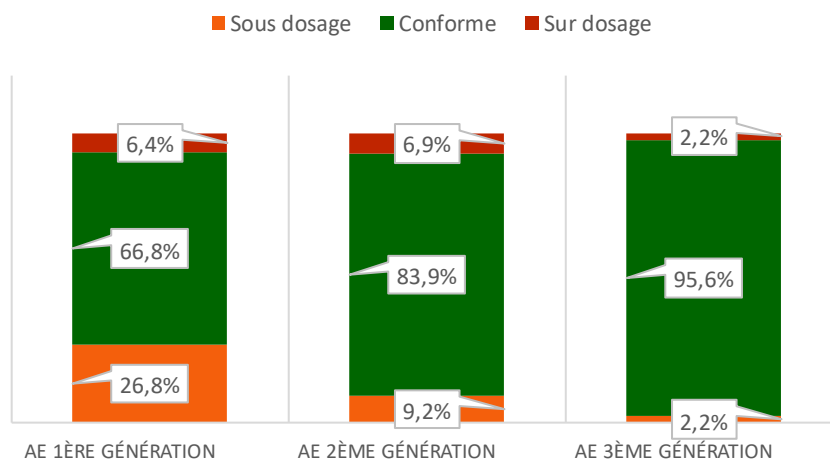


Figure 19: Comparaison des conformités des doses en fonction de la génération de l'AE. Les pourcentages sont exprimés par rapport à N = 393 patients pour le traitement de 1<sup>ère</sup> génération, à N = 84 patients pour le traitement de 2<sup>ème</sup> génération, et à N = 136 patients pour le traitement de 3<sup>ème</sup> génération.

### **II.3.3.3 En fonction de la molécule antiépileptique**

Parmi les molécules de la 1<sup>ère</sup> génération, les taux de conformité les plus importants figuraient avec la phénytoïne (AMM :100 % ; NICE : 89,3 % ; DDJ : 42,9 %), alors que le pourcentage de sous-dosage le plus important est observé avec le clonazépam pour les 3 référentiels utilisés. Quant à la carbamazépine, les résultats étaient fluctuants : alors que le taux de conformité oscillait entre 50 % et 57 % avec le NICE et l'AMM, il n'était que de 15,7 % avec la DDJ. C'est le cas du sous dosage aussi.

Contrairement aux valeurs trouvées avec le NICE, où la conformité atteignait 81 % pour le valproate de sodium, le pourcentage de sous-dosage était important avec la DDJ (66,3 %) et l'AMM (63,7 %) (Figure 20).

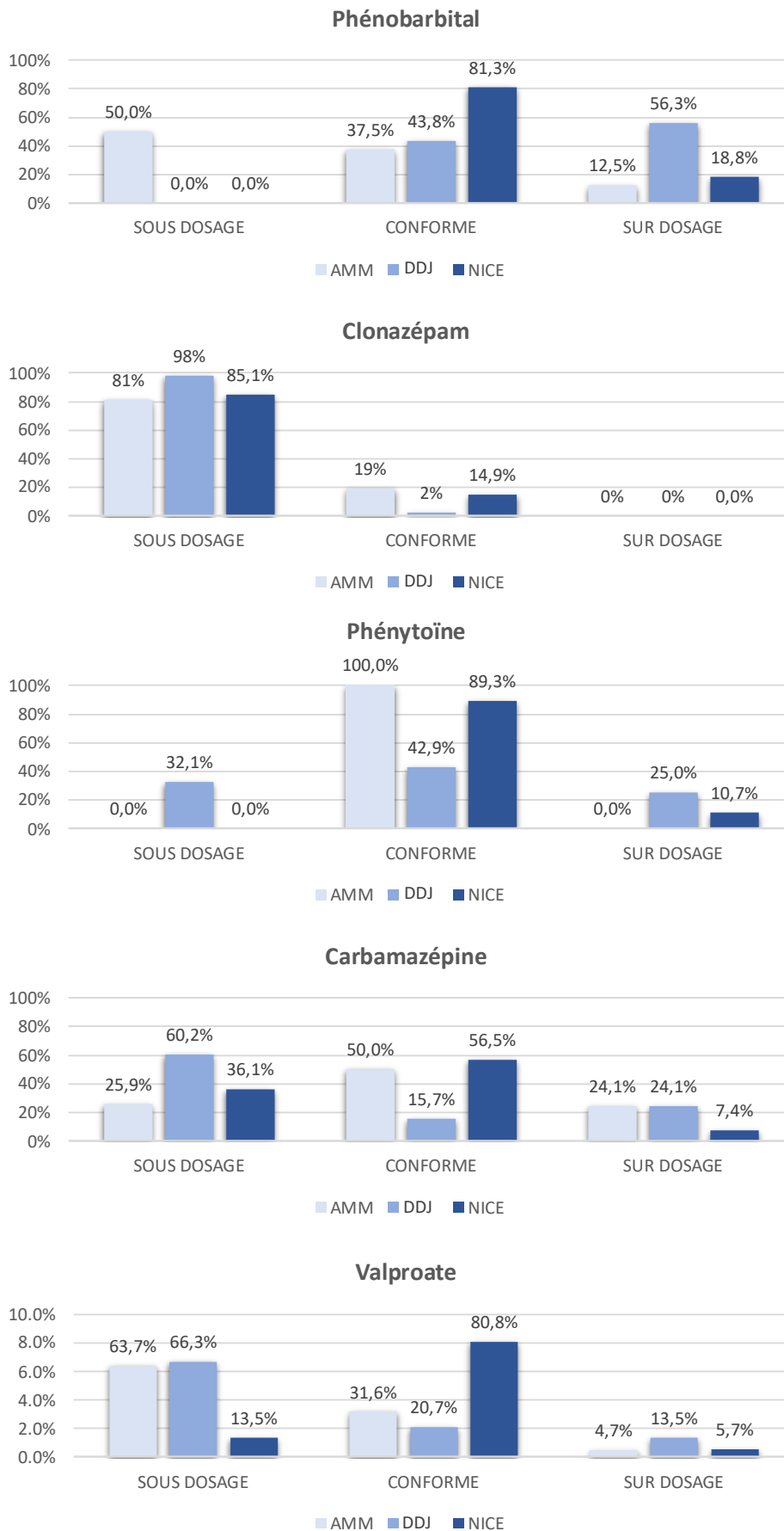


Figure 20: Conformité des traitements de 1<sup>ère</sup> génération selon l'AMM, la DDJ et la NICE



En ce qui concerne les molécules de la 2<sup>ème</sup> génération, les taux de conformité les plus bas sont observés avec la DDJ. Avec les deux autres référentiels, toutes les molécules ont marqué un taux supérieur ou égal à 50 %, voire 85,7 % pour la lamotrigine et 100 % pour la gabapentine et l'oxcarbazépine.

Les taux de sous dosage les plus importants sont enregistrés avec la DDJ, notamment pour le topiramate (93,3 %) et la lamotrigine (65,7 %).

Exceptée la valeur de l'oxcarbazépine avec la DDJ, les taux de surdosage sont relativement faibles, voire nuls ou quasiment nuls pour certaines molécules telles que la gabapentine et le topiramate (Figure 21).

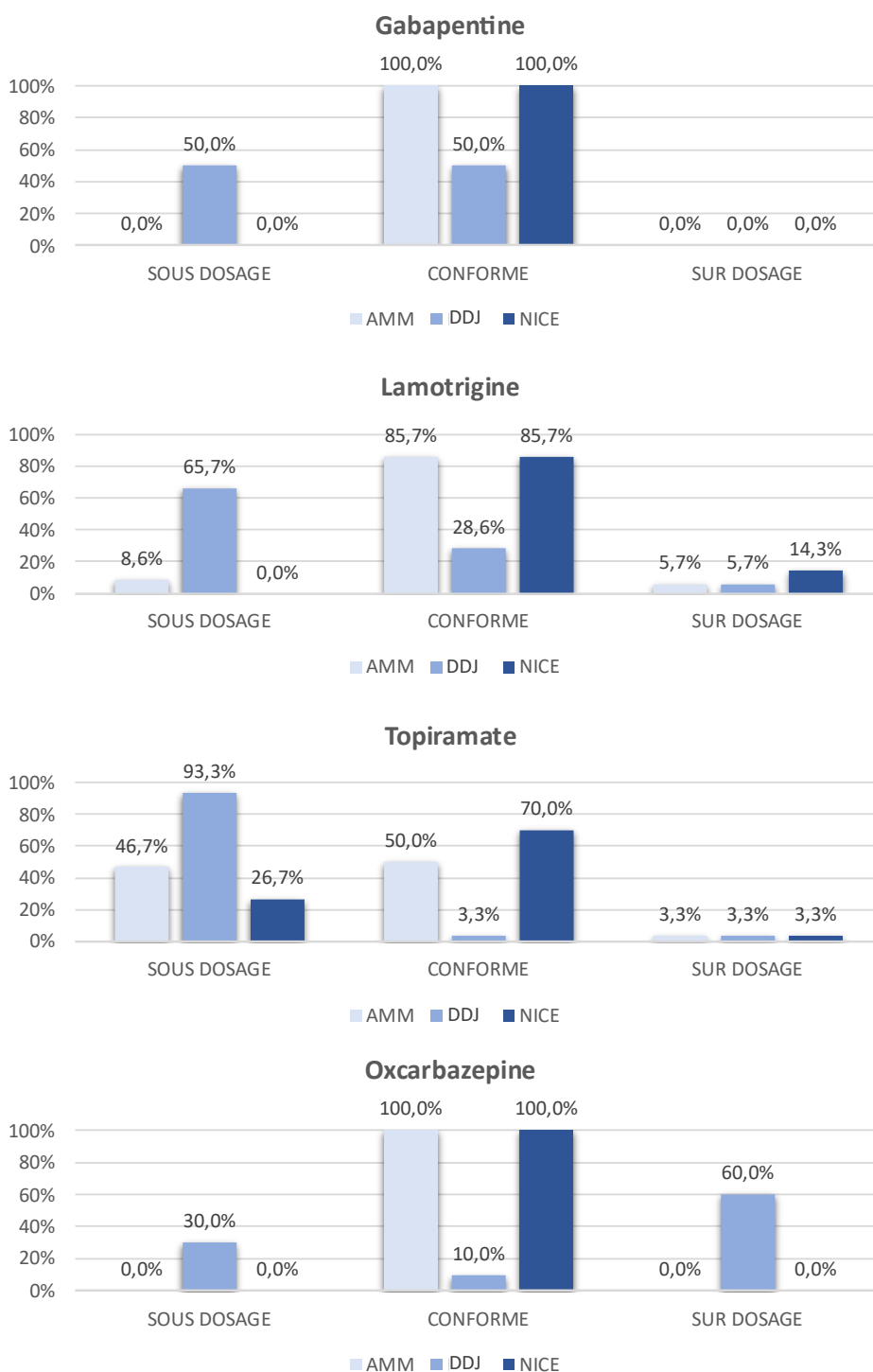


Figure 21: Conformité des traitements de 2<sup>ème</sup> génération selon l'AMM, la DDJ et la NICE

Par analogie aux molécules de la 2<sup>ème</sup> génération, celles de 3<sup>ème</sup> génération ont montré une conformité importante avec l'AMM et le NICE, les valeurs étaient de 100 % pour le perampanel, 97,4 % pour le lévétiracétam et dépassaient les 66% pour le lacosamide et la prégabaline (Figure 22). Les taux de sous dosage les plus importants apparaissent avec la DDJ pour toutes les molécules alors que la valeur de surdosage la plus importante a été enregistrée pour le lévétiracétam (47,9 %), toujours avec la DDJ.

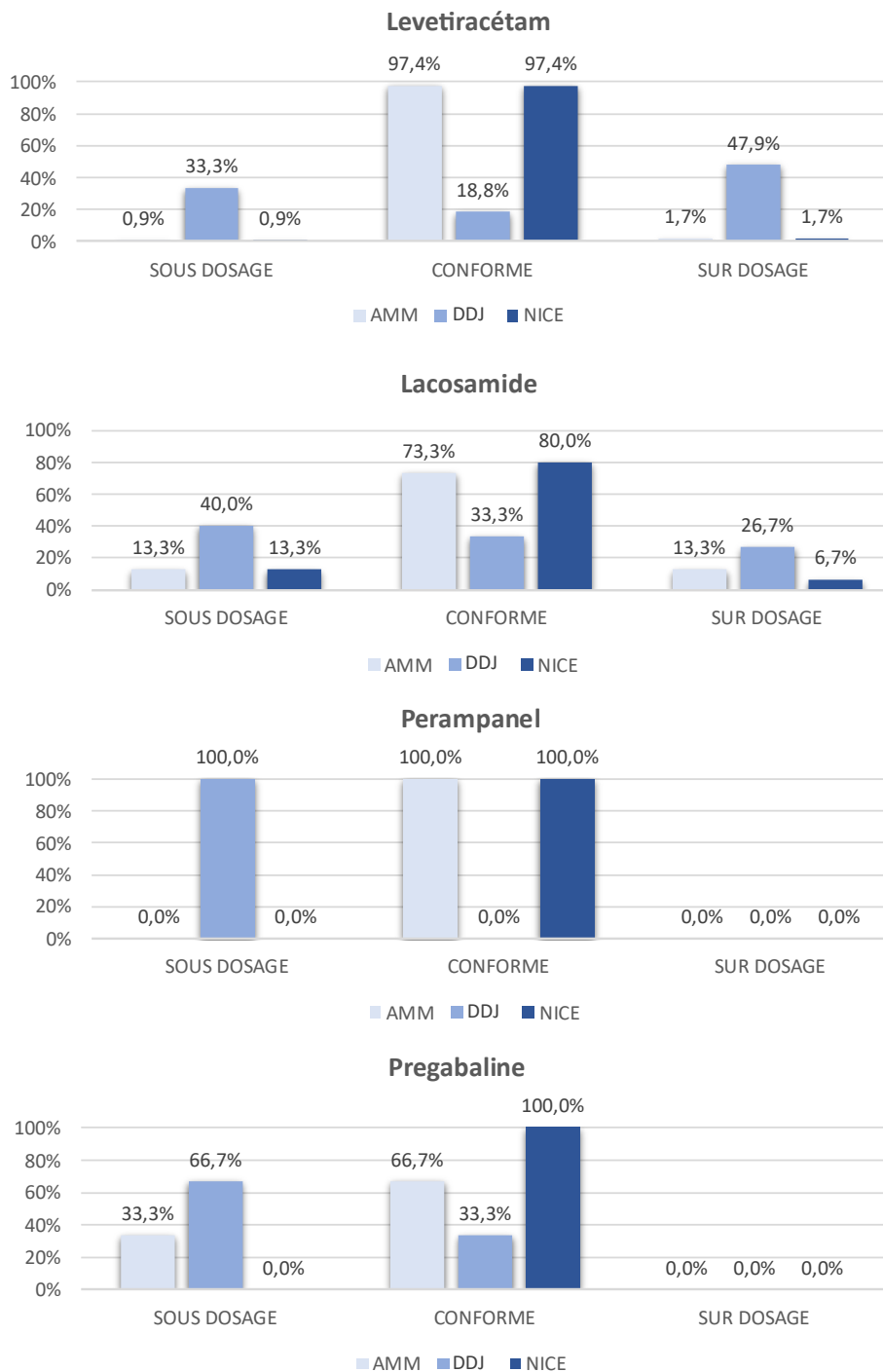


Figure 22: Conformité des traitements de 3ème génération selon l'AMM, la DDJ et la NICE

En se basant sur la classification de la figure 16, la quasi-totalité des AE sont en sous dosage selon la DDJ, sauf pour le phénobarbital, qui a été uniquement considéré en sous dosage en se basant sur l'AMM, avec 88 % des patients ayant des doses appartenant à l'intervalle 2 et 12 % appartenant à l'intervalle 1 (Figure 23).

Mais certains AE ont été considérés en sous dosage pour l'AMM, la DDJ et la NICE à la fois

(Figures 23, 24 et 25). C'est le cas du Clonazépam, Carbamazépine, Valproate, Topiramate et Lacosamide.

Pour le Clonazépam et le Lacosamide et le Topiramate, la quasi-totalité des patients recevait des doses inférieures de plus de 41 % de la dose recommandée, et ceci selon les trois référentiels. En ce qui concerne la Carbamazépine, les doses des trois intervalles sont presque équivalentes en se basant sur l'AMM et la DDJ, contrairement au NICE où le sous-dosage est plutôt divisé entre l'intervalle 2 et 3. Quant au Valproate, les doses prescrites étaient majoritairement de 21 à 40 % moins que la dose recommandée par l'AMM, la DDJ et même le NICE (38 %, 72 % et 50 % respectivement).

Chez certains patients, le Lamotrigine, le Lévétiracétam et la Prégabaline ont été considérés en sous dosage d'après l'AMM et la DDJ. Pour la Lamotrigine et le Lévétiracétam, les classements semblent être assez variés entre les deux référentiels. Tous les patients ayant reçu le Lamotrigine en sous dosage, ont été classés dans l'intervalle 3 selon l'AMM, alors que selon la DDJ, seulement 43 % des patients appartiennent à l'intervalle 3, contre 57 % des patients dans l'intervalle 2. En ce qui concerne le Levetiracetam, toutes les doses prescrites sont de 0 à 20 % inférieures à la dose recommandée par l'AMM. Cependant, chez 82 % des patients en sous dosage, les doses prescrites du Levetiracetam sont 21 à 40 % inférieures à la dose recommandée selon la DDJ.

Cependant, les doses de la Prégabaline appartenait à 100 % au 3<sup>ème</sup> intervalle selon les deux référentiels.

La phénytoïne et l'Oxcarbazépine, sont tous les deux uniquement considérés en sous dosage chez certains patients uniquement en considérant les indications de la DDJ. Pour les deux AE, tous les patients en sous dosages appartiennent à l'intervalle 2. Pareillement, la Gabapentine et le Perampanel n'ont été retrouvé en sous dosage que par rapport à la DDJ, et les patients en question ont reçu des doses appartenant au 3<sup>ème</sup> intervalle.

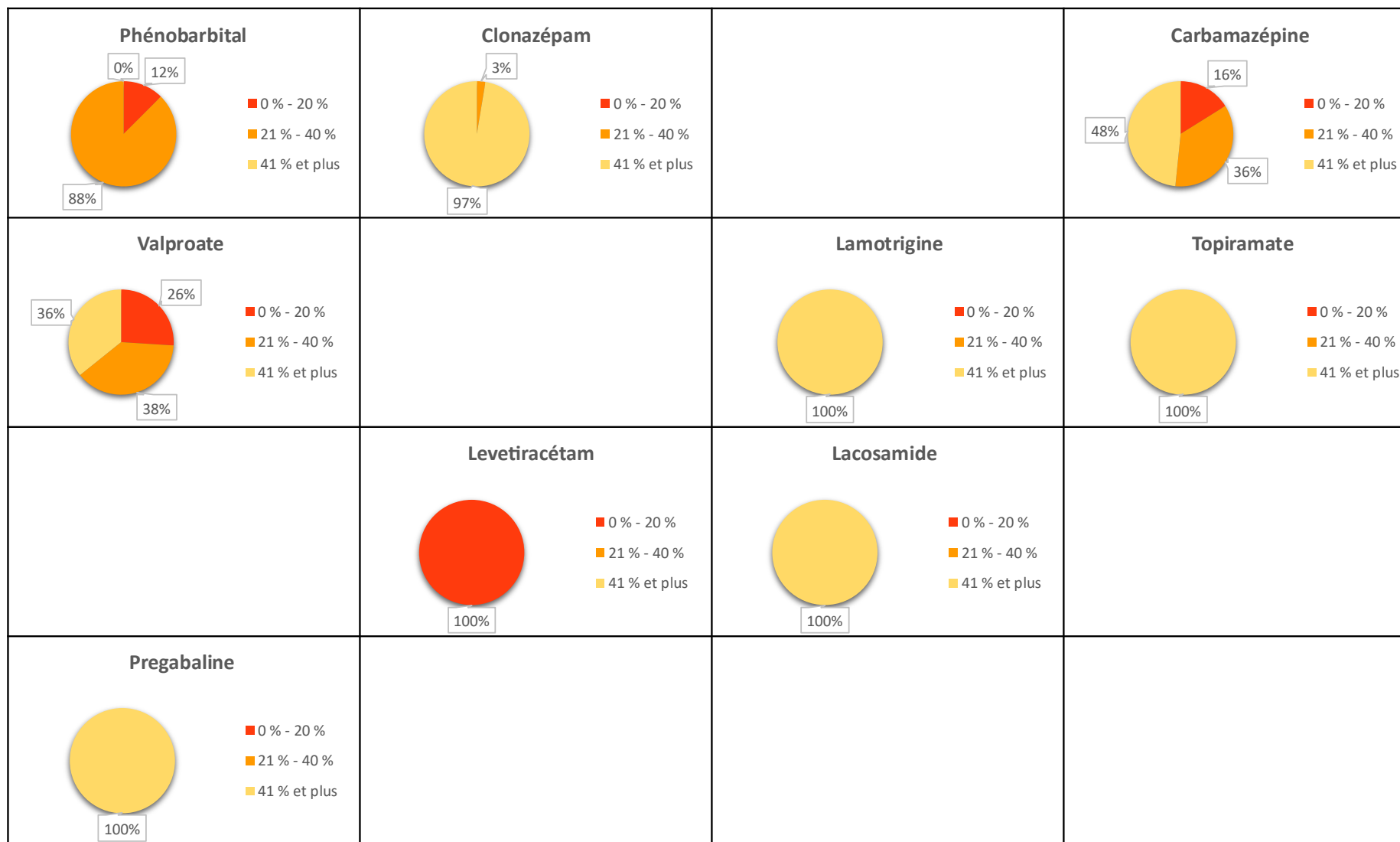


Figure 23: Répartition du sous dosage selon l'AMM

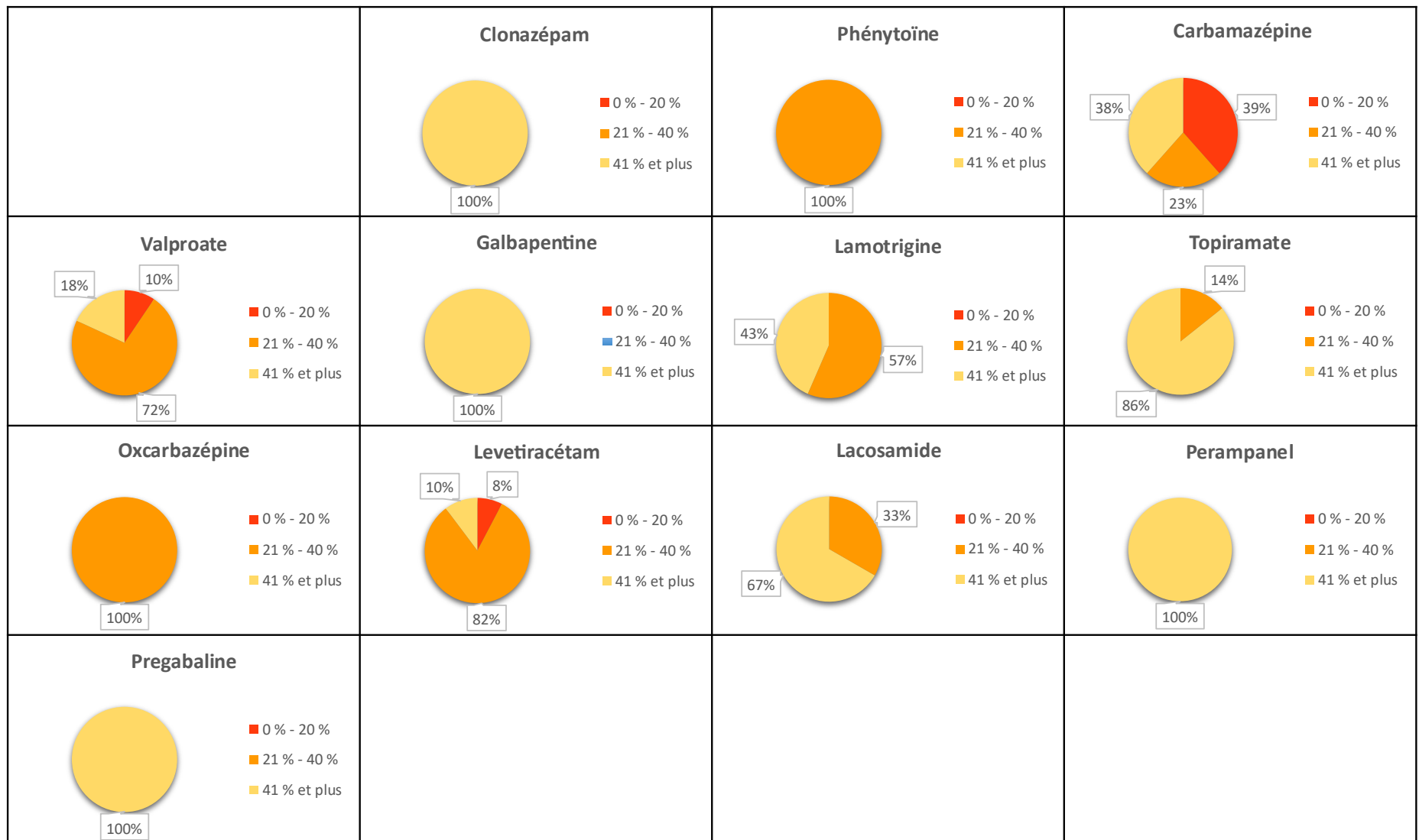


Figure 24: Répartition du sous dosage selon la DDJ

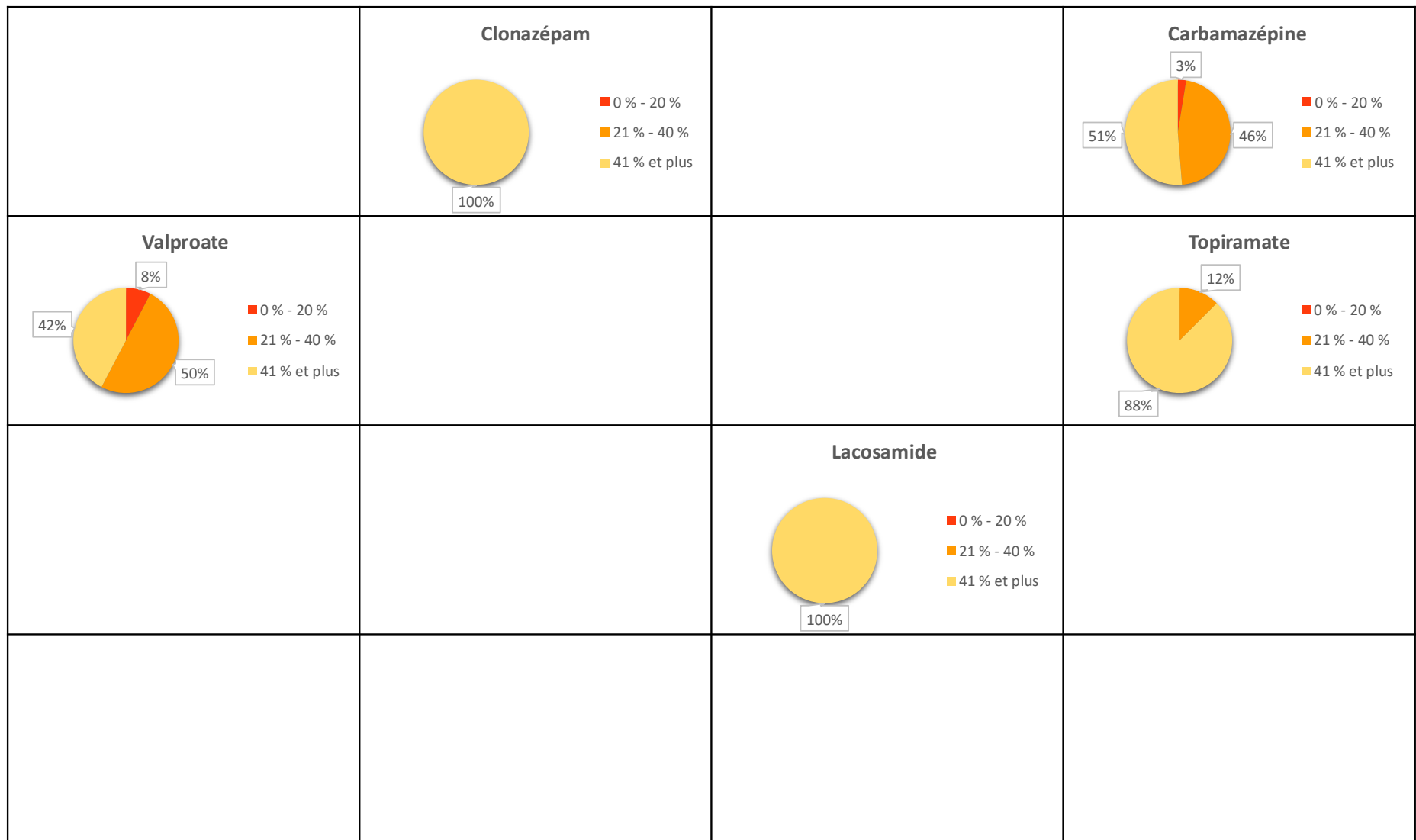


Figure 25: Répartition du sous dosage selon la NICE

### III Discussion

---

D'un point de vue général, la synthèse des données et des résultats obtenus montrent une différence entre les trois référentiels utilisés pour évaluer la conformité des doses.

Alors que deux tiers de la population étudiée a reçu une dose conforme au NICE, environ 86 % a reçu une dose non conforme à la DDJ de l'OMS. Cette différence est principalement due à la manière sur laquelle se base chaque organisation / institut pour fixer les normes et les guidelines. Le NICE offre un intervalle de 2 doses, minimale et maximale, en mg par jour alors que l'OMS recommande une dose unique. L'intervalle de 2 doses avec le NICE et l'AMM, laisse la possibilité de situer une dose donnée pour un patient à un instant  $t_0$ , ce qui n'est pas le cas avec la DDJ de l'OMS où on est face à une seule valeur.

Bien que les doses données dans le RCP (AMM) soient présentées sous forme d'un intervalle de 2 doses comme dans le NICE, le taux de conformité semble très proche de la non-conformité. L'origine de cette différence peut être expliquée par la relation dose-kg des molécules de première génération dans le RCP et son absence dans le NICE où les doses, toutes générations confondues, figurent en mg.

#### III.1.1 Paramètres étudiés

##### III.1.1.1 Contrôle de l'épilepsie

L'étude a montré que plus de la moitié de la population étudiée souffre d'une épilepsie non contrôlée. Le principal but d'un traitement AE est de minimiser l'apparition des crises, voire les supprimer au long terme. Le recours à un traitement médicamenteux est capable de diminuer la fréquence des crises chez environ 70 % des épileptiques **(66)**.

Une épilepsie est considérée contrôlée à la suite d'une instauration d'un traitement si les crises sont absentes au cours des 6 derniers mois voir 12 mois **(67)**. Le pourcentage des personnes sans aucune crise dans les 6 derniers mois était de 46,6 %. Parmi celles-ci, 47,4 % ont reçu des doses conformes et 46,0 % des doses non conformes selon l'AMM. Presque les mêmes taux ont été retrouvés selon le NICE. Cependant, le contrôle de l'épilepsie varie significativement en fonction de la conformité selon la DDJ. Dans le sous-groupe des personnes avec une épilepsie contrôlée, les doses étaient conformes chez 56,9 % des personnes et non conformes chez 44,9 %. Ces résultats sont inversés dans le sous-groupe des personnes avec une épilepsie non contrôlée.



Le contrôle de l'épilepsie dépend de plusieurs facteurs notamment les attitudes des patients vis-à-vis de leur traitement **(68)**. Une épilepsie non contrôlée est souvent liée à un échec du traitement en cours, lui-même lié à des causes multiples :

- La mauvaise observance thérapeutique (horaires irréguliers, impossibilité d'acheter le traitement tous les mois en raison des ruptures ou du coût élevé notamment avec la crise économique qui touche le pays, non-respect de la posologie notamment en période de jeûne ...)
- L'absence d'accompagnement et des instructions encourageant le respect et la poursuite du traitement dans l'entourage du patient épileptique
- Une mauvaise tolérance des médicaments, amenant à un arrêt

### III.1.1.2 Thérapie adoptée

D'autres facteurs régissent le contrôle de l'épilepsie dont la stratégie thérapeutique adoptée par le prescripteur.

Environ 58 % des patients ont reçu une seule molécule antiépileptique. Selon l'AMM, dans le sous-groupe des personnes sous monothérapie, le taux de conformité était identique au taux de non-conformité. De même pour le groupe sous polythérapie. Néanmoins, une différence significative entre les taux de conformité et de non-conformité est observée avec le NICE et la DDJ : le taux de conformité était plus important que le taux de non-conformité dans le groupe des patients sous monothérapie alors que c'est l'inverse dans le groupe des patients sous polythérapie.

Selon une étude publiée en 2000 et réalisée sur un total de 525 personnes diagnostiquées avec une épilepsie dans l'unité d'épilepsie dans la Western Infirmary à Glasgow en Ecosse, il a été retrouvé que chez 470 patients n'ayant pas reçu un traitement AE auparavant, la première monothérapie a permis de réduire voire supprimer les crises chez 222 patients (47 %). 228 patients sont passés sur une deuxième molécule en monothérapie pour différentes causes (intolérance, inefficacité). Le nouveau traitement introduit a réussi à supprimer les crises chez 67 patients (14 %) **(69)**.

La monothérapie reste la première intention. En cas d'échec, une deuxième monothérapie doit être mise en place avec un chevauchement qui consiste à augmenter la dose progressivement (titration) jusqu'à atteindre la dose minimale efficace tout en réduisant la dose de la première

molécule avec laquelle on a initié le traitement (NICE 2019 et OMS 2018).

### **III.1.1.3 Polymédication**

Environ 21 % de la population étudiée étaient polymédiquées. Quel que soit le référentiel utilisé pour comparer les doses, le taux de conformité / non-conformité au sein du groupe des patients recevant au moins 5 médicaments, y compris les AE, reste inchangée. Il en est de même pour les patients non polymédiqués.

La polymédication peut être un facteur déterminant du déficit thérapeutique, en particulier chez le sujet âgé souffrant des comorbidités **(70)**. Souvent source d'un risque accru d'interactions médicamenteuses et de multiples effets indésirables, la polymédication doit toujours orienter le praticien à une éventuelle adaptation posologique et à un renforcement de la surveillance biologique et clinique.

### **III.1.1.4 Effets indésirables et comorbidités**

L'OMS définit l'iatrogénie comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament utilisé chez les hommes à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement ».

Les principaux antiépileptiques utilisés au Liban sont ceux de la 1<sup>ère</sup> génération, à marge thérapeutique étroite. Associés à des comorbidités et à une polymédication, ils peuvent provoquer des effets néfastes.

Le traitement antiépileptique a provoqué des effets indésirables chez environ la moitié des patients. Ceci ne semble pas être lié à une non-conformité des doses administrées, puisqu'en cas de présence ou d'absence d'effets indésirables, le pourcentage des patients à doses conformes n'est pas significativement différent de celui des patients à doses non conformes quel que soit le référentiel.

Pareillement, d'autres maladies et / ou des troubles aigus ou chroniques s'ajoutant à l'épilepsie étaient présents chez 54 % des patients étudiés. En cas de présence de comorbidité, le taux de conformité du traitement antiépileptique était de 56 % selon l'AMM, 51 % selon la DDJ et 54 % selon le NICE. Ce taux reste statistiquement équivalent à celui de la non-conformité qui est de 52 % selon l'AMM et 54% selon la DDJ et le NICE.

Plusieurs études ont montré l'impact des comorbidités psychiatriques sur le patient épileptique. La dépression, l'anxiété et les psychoses sont des manifestations qui peuvent non seulement altérer la qualité de vie de mais aussi moduler la fréquence des crises et ainsi le contrôle de la

maladie **(71)**.

### III.1.2 Générations et molécules

Les résultats obtenus ont montré que le taux de conformité était très important avec les molécules de 3<sup>ème</sup> et 2<sup>ème</sup> génération selon l'AMM et le NICE. Seule la comparaison selon la DDJ, toute génération confondue, n'a pas enregistré une conformité supérieure à 20 %. Cela peut être expliqué par la différence entre une valeur unique donnée par l'OMS et un intervalle de 2 valeurs données par le NICE et l'AMM.

#### III.1.2.1 Première génération

Environ 98 % de la population étudiée a déjà eu recours au moins à un traitement antiépileptique de 1<sup>ère</sup> génération. La moitié des patients traités avec les molécules de cette génération a reçu des doses inférieures aux doses de l'AMM. Le pourcentage de sous-dosage est plus important selon la DDJ où il a atteint une valeur de 63 %. Plusieurs hypothèses peuvent être émises à ce sujet :

- Ces patients seraient en phase de titration où on cherchait toujours la dose minimale efficace en augmentant progressivement les doses de la molécule en cours
- Un changement d'une molécule de 1<sup>ère</sup> génération serait en cours afin de passer sur une molécule de 2<sup>ème</sup> génération ou de 3<sup>ème</sup> génération à la suite d'un échec thérapeutique
- Une réduction des doses de la molécule de 1<sup>ère</sup> génération dans un contexte d'une bithérapie ou polythérapie au cours duquel on aurait plus de risque d'avoir des interactions médicamenteuses et des effets indésirables **(72)**.

Les molécules de 1<sup>ère</sup> génération, sont les plus utilisées au Liban. Elles sont à marge thérapeutique étroite et sources de plusieurs interactions médicamenteuses et effets indésirables.

En théorie, le clonazépam, une BZD avec des propriétés anxiolytique, hypnotique, amnésiante, anticonvulsivante et myorelaxante, a une AMM dans l'épilepsie limitée à la prise en charge en urgence des états de mal épileptiques. Cependant, certains praticiens ont recours aux BZD dans le traitement des crises répétitives aiguës et dans la prophylaxie des convulsions fébriles **(73)**.

Quel que soit le référentiel utilisé pour comparer les doses du clonazépam, les résultats ont montré un taux très important de sous-dosage dépassant 80 %. Cela semble dû à une

prescription en monothérapie temporaire suivie d'une association d'un autre antiépileptique. La posologie initiale du clonazépam est de 1 mg par jour, augmentée sur 2 à 4 semaines pour atteindre une dose habituelle de 4 à 8 mg. La dose habituelle doit être administrée la nuit et peut être fractionnée 2 à 3 fois (NICE, 2019). Outre la prescription en monothérapie temporaire qui reste vraiment limitée en raison de tolérance et de dépendance, l'hypothèse la plus plausible semble être une prescription dans un contexte de troubles d'anxiété souvent observés chez les épileptiques.

La balance efficacité / coût impose la prescription des molécules de 1<sup>ère</sup> génération telles que le phénobarbital et la phénytoïne. Le phénobarbital possède une AMM dans le traitement des épilepsies généralisées tonico-cloniques et les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. C'est un puissant inducteur enzymatique, de marge thérapeutique étroite, avec un risque accru de dépendance au long terme, ce qui exige une prescription médicale à chaque délivrance dans les pharmacies libanaises. Un taux de conformité aussi important qu'avec la phénytoïne a été retrouvé avec le phénobarbital selon le NICE (81 %).

Quant à la carbamazépine, les résultats étaient fluctuants : alors que le taux de conformité oscillait entre 50 % et 56 % avec le NICE et l'AMM, il n'était que de 16 % avec la DDJ. C'est le cas du sous-dosage aussi, où des taux variables en fonction de la dose de référence des guidelines ont été enregistrées. De moins en moins prescrite en France et dans les pays développés, nécessitant un test génétique au préalable en raison du risque d'une réaction médicamenteuse cutanée sévère (**74**), la carbamazépine reste un choix prioritaire pour les neurologues libanais dans le traitement des crises partielles. Elle est administrée en deux prises quotidiennes, avec une forme de libération prolongée (pour diminuer les pics plasmatiques) et son utilisation exige deux semaines de titration afin d'ajuster la dose (mhGAP, OMS 2019). Cette fluctuation de conformité avec la carbamazépine peut être expliquée par son association à d'autres AE qui impose un ajustement de la posologie et une augmentation des doses administrées. Autrement, elle peut être due à un ajustement chez des personnes avec un profil de comorbidités et de polymédication.

Contrairement aux valeurs trouvées avec le NICE, où la conformité atteignait 81 % pour le valproate de sodium, le pourcentage de sous-dosage était important avec la DDJ (66 %) et l'AMM (64 %). Le valproate de sodium doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace. Avec son large spectre thérapeutique et son coût faible, c'est la

molécule antiépileptique la plus utilisée au Liban. Le valproate de sodium est la molécule de premier choix dans les épilepsies généralisées tonico-cloniques, toniques, atoniques, myocloniques ainsi que les absences (Recommandations du NICE, 2020). En revanche, c'est un puissant inhibiteur enzymatique du CYP450 à l'origine de multiples interactions médicamenteuses **(75)**.

### III.1.2.2 Deuxième et troisième génération

Concernant les molécules de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération, disponibles sur le marché libanais mais beaucoup moins utilisées, les taux de conformité étaient importants avec les doses de l'AMM et du NICE alors que ceux observés avec la DDJ ne dépassaient pas 50 %. Le sous-dosage est observé surtout avec la DDJ, en particulier pour les molécules suivantes : le topiramate, la lamotrigine, la gabapentine, le perampanel et la prégabaline.

Ces molécules dites de « nouvelle génération » sont plus faciles à utiliser, présentent moins d'interactions et sont mieux tolérées.

Avec la carbamazépine, la lamotrigine aujourd'hui constitue un traitement de premier choix en monothérapie dans les épilepsies focales. Le levetiracétam peut être une alternative dans cette indication (Recommandations NICE 2017). Son association avec le valproate de sodium doit être évitée en raison du risque accru d'éruption cutanée **(76)**. Afin de prévenir toute complication cutanée, le neurologue met en place une phase de titration lente avec des paliers longs. Une stratégie qui contraint son utilisation en cas de recherche d'une réponse thérapeutique efficace assez rapide. La lamotrigine est également prescrite dans le traitement des troubles bipolaires pour prévenir la dépression **(77)**.

Parmi les molécules de 2<sup>ème</sup> génération, le topiramate a marqué des taux importants de sous-dosage. Seule la comparaison avec les doses du NICE a montré une conformité satisfaisante (70 %). Le traitement doit débuter par 25 mg le soir pendant 1 semaine. La posologie doit être ensuite augmentée de 25 ou 50 mg/jour par paliers d'1 ou 2 semaines, administrés en 2 prises. (RCP 2018). Lorsque le patient ne tolère pas l'augmentation posologique, des augmentations plus faibles ou des paliers plus longs peuvent être utilisés, ce qui explique parfois les taux de sous-dosage chez les patients.

Le levetiracétam est l'AE de 3<sup>ème</sup> génération le plus prescrit chez la population étudiée. Il possède une demi-vie longue et un faible potentiel d'interactions médicamenteuses, ce qui rend son utilisation aujourd'hui un choix prioritaire. Les histogrammes de conformité de toutes

les molécules de cette génération présentait des valeurs satisfaisantes avec les doses de l'AMM et du NICE ce qui reflète le bon respect des guidelines de prescription par les neurologues libanais.

La gabapentine et la prégabaline sont rarement prescrits dans l'épilepsie. Cependant, les neurologues ont recours à ces molécules pour traiter les douleurs neuropathiques. Dans notre étude, les deux molécules ont enregistré des taux de conformité assez importants, en particulier avec le NICE.

### III.1.3 Évaluation du sous-dosage

Afin d'évaluer le pourcentage de sous-dosage des molécules prescrites, on a classé les doses reçues chez la population étudiée en 3 intervalles distincts. Cette évaluation va se référer aux résultats obtenus avec les doses de l'AMM et du NICE. La comparaison avec les doses de l'OMS (DDJ) a été éliminée parce que la quasi-totalité des AE étaient en sous-dosage avec une valeur, inférieure à la dose recommandée, et située dans les intervalles 2 et 3. Cela est dû certainement à la valeur représentée par l'OMS : une dose unique qui ne permet pas souvent de situer la dose reçue.

Le sous-dosage observé avec la DDJ semble être le résultat d'une inefficacité du traitement, due soit à une pharmacorésistance soit à un défaut d'exposition.

Dans le cas de la pharmacorésistance, les concentrations sont suffisantes mais l'échec thérapeutique exige un changement de molécule. En revanche, dans le cas de défaut d'exposition, les concentrations sont insuffisantes ce qui fait appel à une adaptation de posologie.

Selon l'AMM, seules les doses du levetiracétam étaient situées à 100 % dans l'intervalle 1 (<0 – 20 %), donc les plus proches des doses thérapeutiques.

La totalité des doses du topiramate, lamotrigine, prégabaline et lacosamide étaient situées dans l'intervalle 3 (41 % et plus) donc très loin des doses recommandées.

Les valeurs de la carbamazépine étaient réparties sur les 3 intervalles. C'est le cas du valproate de sodium avec les doses du NICE.

Le cas du clonazépam reste une exception parce qu'il devait être prescrit en monothérapie temporaire ou dans une indication autre que l'épilepsie comme les troubles de l'anxiété chez la personne épileptique.

Avec les molécules de 1<sup>ère</sup> génération, telles que la carbamazépine et le valproate, la phase de titration plus lente, est toujours envisagée dans l'objectif de limiter les effets indésirables. Contrairement à ces molécules et aux recommandations chez l'enfant, les posologies de l'AMM et du NICE pour le lévétiracétam, la lamotrigine et le lacosamide n'exigent pas un ajustement en fonction du poids, ce qui peut paraître inadapté avec les poids extrêmes. En effet, la HAS recommande des posologies dépendantes directement du poids, par exemple elle mentionne 20 à 40 mg/kg pour le lévétiracétam et 1 à 5 mg/kg pour la lamotrigine **(78)**. Ceci explique la différence des résultats de la conformité des doses selon les référentiels utilisés.

Le lévétiracétam est un AE de 3<sup>ème</sup> génération à large spectre, qui peut être utilisé pour les épilepsies partielles ou généralisées, en monothérapie ou en association. Contrairement à la lamotrigine qui possède un profil cinétique complexe avec des variabilités interindividuelles importantes et une demi-vie assez longue **(79)**, le lévétiracétam a une faible variabilité interindividuelle, une demi-vie de 7 h et un métabolisme non dépendant du CYP450 ce qui limite ses effets indésirables **(80)**. Le pourcentage du sous-dosage pour le lévétiracétam était très faible (0,9%) et les doses appartenaient à l'intervalle 1 (très proches des doses recommandées dans le RCP). Une seule étude a été publiée à ce sujet montrant l'importance d'une utilisation du lévétiracétam à faible dose, cependant, l'âge moyen de l'échantillon inclus était de 13 ans **(81)**. Quant à la lamotrigine, une étude publiée en 2005, recommande l'utilisation des posologies inférieures aux posologies du RCP chez les personnes âgées avec des comorbidités notamment lorsqu'elle est instaurée en monothérapie **(82)**. Pour le lacosamide et le topiramate, aucune étude publiée à ce sujet n'a été repérée dans la littérature.

Certaines situations physiopathologiques imposent une réduction de la posologie et à la suite un sous-dosage de la molécule en cours. C'est le cas par exemple de plusieurs molécules dont la carbamazépine, le lacosamide, le lévétiracétam et le topiramate (RCP de chaque molécule).

## IV Conclusion

---

L'absence des études publiées sur le Liban et l'utilisation des AE à des doses inférieures aux recommandations internationales est le principal point faible de l'étude d'évaluation du sous-dosage qui nous a empêché de faire un état de lieu global sur les raisons de ces sous-dosage et d'établir des associations avec différents facteurs (l'âge d'apparition de l'épilepsie, les comorbidités, l'état de la fonction rénale...).

Le caractère rétrospectif de l'étude peut être cité parmi les limites qui impacte la qualité des résultats obtenus d'où l'intérêt d'une évaluation de l'efficacité des traitements utilisés avec des études supplémentaires, en particulier chez les patients où on a enregistré des taux importants de sous-dosage. Ces études pourraient envisager la combinaison d'un suivi clinique (suivi des crises) et d'une évaluation pharmacologique avec des dosages plasmatiques afin d'optimiser les posologies.

Les directives actuelles préconisent d'instaurer un traitement en monothérapie avec la dose minimale efficace afin de limiter les effets indésirables. Les résultats obtenus à ce sujet permettant d'évaluer la conformité de la dose selon le NICE étaient significatifs.

Le NICE semble être le référentiel de choix pour des études envisageables sur les facteurs étudiés. Les recommandations des RCP (dose AMM) fournissent des protocoles et des notions complémentaires aux guidelines du NICE. L'OMS via ses outils techniques et ses données accessibles, a permis d'appuyer la qualité des informations trouvées dans la littérature. Cependant, la comparaison avec la DDJ, n'a pas apporté une analyse pertinente quant au sujet des comparaisons des doses en fonction des générations et facteurs prédéfinis. Elle n'a également pas permis de tirer des conclusions dans l'évaluation des intervalles de sous-dosage.

Ce travail de thèse permet de compléter les données disponibles sur l'épilepsie au Liban, en faisant un état des lieux global d'une part, sur la notion de conformité des doses des AE avec les référentiels internationaux, et d'autre part, sur les différents facteurs impactant cette notion et les modalités de prise en charge des patients épileptiques.



## V Recommandations

---

En vue d'une meilleure prise en charge des patients épileptiques au Liban et en raison d'une multiplicité des facteurs limitant les stratégies sur les plans politique, économique, social et sociétal, et à la suite de ce travail présenté sous forme d'étude observationnelle inspiré de plusieurs études publiées dans la littérature, il est recommandé de :

- ✓ Inciter le ministère de santé à assurer l'accès aux programmes de sécurité sociale à tous les patients épileptiques ;
- ✓ Favoriser le contrôle des prix des AE sur le marché et encourager la vente des génériques dans les pharmacies ;
- ✓ Planifier des campagnes de sensibilisation relative à des étiologies de l'épilepsie (vaccination contre la méningite, diagnostic précoce des infections du SNC, mariage consanguin...);
- ✓ Mettre en place des programmes d'ETP pour aider les patients et leurs membres de familles à bien gérer et coordonner les soins ;
- ✓ Favoriser le lien entre le neurologue et le médecin traitant (médecin de famille) et intégrer le pharmacien dans cette relation afin de comprendre les besoins des patients et satisfaire leurs attentes tout en améliorant leur qualité de vie ;
- ✓ Assurer un suivi médical qui peut améliorer l'observance thérapeutique de chaque patient et réduire les effets d'un retentissement psycho-social associé à un lourd fardeau économique ;
- ✓ Inciter les neurologues à respecter les recommandations internationales et mettre à leur disposition toutes les mises à jour des directives, en particulier celles du NICE ainsi que les recommandations basées sur les nouvelles publications scientifiques ;
- ✓ Promouvoir l'usage de molécules de nouvelle génération qui ont prouvées leur efficacité avec un moindre risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables ;

## Références bibliographiques

---

1. FRC. L'épilepsie [Internet]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/lepilepsie/>
2. Groenen M. Pour une histoire de la Préhistoire: le Paléolithique. Million J, editor. 1994. 606 p.
3. Glory A, Robert R. Le culte des crânes humains aux époques préhistoriques. Bull Mem Soc Anthropol Paris. 1947;8:114–33.
4. Kinnier Wilson J V., Reynolds E.H. Translation and analysis of a cuneiform textforming part if a babylonian treatise on epilepsy. Med Hist. 1990;34:185–98.
5. Thivel A. Hippocrate et la théorie des humeurs. Noesis. 1997;1:85–108.
6. Gwenaëlle LP. Portraits de fous en Grèce ancienne. Rev Hist. 215AD;2(674):253–70.
7. Person G Le. Soigner l'épilepsie (Hippocrate, Maladie sacrée): Existe-t-il une opposition entre la médecine « populaire » des magoi et la médecine « rationnelle » des Hippocratiques dans le traitement de la maladie? In: Chemin faisant: Mythes, cultes et société en Grèce ancienne Mélanges en l'honneur de Pierre Brulé. 2009. p.285–95.
8. Boehm, I. Le poids des mots, l'aura des noms. Les choix de Galien dans le traité des facultés naturelles. Erud Antiq. 2010;2:149–63.
9. Gayraud M. Médecins et guérisseurs à Rome et dans l' Occident romain. In: Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. 2018. p. 1–14.
10. Gourevitch D, Lefebvre P. Histoire de la médecine: leçons méthodologiques. Ellipses, editor. 1995. 192 p.
11. Balty-Guesdon M-G. La Maison de la Sagesse: une institution hors de l'histoire? In: L'ISLAM MÉDIÉVAL EN TERRES CHRÉTIENNES. 2009. p. 85–98.
12. Bariéty M, Coury C. Histoire de la médecine. Mesnil-sur-l'Estrée F. 1963.1221 p.
13. Goupil T. Plantes et épilepsie, mélancolie. [Internet]. Disponible sur : <https://www.phytomania.com/phyto/tony-goupil-epilepsie.pdf>
14. Jallon P. Contribution de la médecine helvétique des XVIII e et XIX e siècles à l'épileptologie clinique: les œuvres de Tissot et de Herpin. Epilepsies. 2008;20(2):101–5.
15. Pelé A. L'épilepsie: définition, symptômes, traitement [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/l-epilepsie-definition-symptomes-traitement\\_12855](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/l-epilepsie-definition-symptomes-traitement_12855)

16. Aquaportail. Exocytose : définition [Internet]. Disponible sur : <https://www.unilim.fr/scd/formation/rediger-vos-travaux/bibliographie-style-vancouver/>
17. Le cerveau à tous les niveaux. Capsule outil : L'imagerie cérébrale [Internet]. Disponible sur : [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil\\_bleu13.htm](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_bleu13.htm)
18. Commission-Européenne. Protection Civile et Opérations d'Aide Humanitaire Européennes au Liban. 2020.
19. Gourfinkel-An I. Aspects génétiques des épilepsies. *EMC - Neurol.* 2009;6:1–14.
20. Semah F. Les mots de l'épilepsie. 2008.
21. Gelisse P, Thomas P, Crespel A. Glossaire des termes et des syndromes fréquemment utilisés en épileptologie - Glossary of terms and syndromes frequently used in epileptology. *Réanimation.* 2009; 18:106–10.
22. Collège des enseignants de neurologie. [Internet]. 2019. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/>
23. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SRNH, Hirsch E, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58(4):531–42.
24. Mariani E, Rossi LN, Vajani S. Interictal paroxysmal EEG abnormalities in childhood absence epilepsy. *Seizure.* 2011;20:299–304.
25. Bugeme M, Nawej P, Mukuku O. Case report Syndrome de West : à propos d'une observation. *Pan Afr Med J.* 2015;8688:1–4.
26. An I, Dulac O, Baulac M, Mathon D. Le syndrome de Dravet: Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson EMSN. In: *Encyclopédie Orphanet Grand Public.* 2011. p. 1–15.
27. Nabbout, R, Bagou, G. Syndrome de Lennox-Gastaut. 2011.
28. Outin H, Gueye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures. *RFE Etats de mal épileptiques 2018.* 2018.
29. Krumholz A. The 10 most commonly asked questions about nonepileptic seizures. *Neurologist* [Internet]. 2002; 8(1): 51–6. Disponible sur : [https://journals.lww.com/theneurologist/Citation/2002/01000/THE\\_10\\_MOST\\_COMMONLY\\_ASKED\\_QUESTIONS\\_ABOUT.7.aspx](https://journals.lww.com/theneurologist/Citation/2002/01000/THE_10_MOST_COMMONLY_ASKED_QUESTIONS_ABOUT.7.aspx)
30. Engrand N. États de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant. *Le Congrès -Médecins.* 2016;1–41.

31. Szurhaj W, Engrand N. État de mal épileptiques: avancées récentes. *Presse Med.* 2018;47(3):266–77.
32. Sakulchit T, Meckler GD, Goldman RD. Le topiramate en prévention de la migraine chez les enfants. *Can Fam physician.* 2017;63(7):532–5.
33. ANSM. Agence européenne du médicament 2014 / Médicaments, 4e édition, lemoniteur.2014. [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr>
34. Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *MentHeal Clin.* 2016;6(1):8–20.
35. Togneri M. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un traitement par antiépileptique chez le sujet âgé. Université de Lorraine; 2016.
36. Chebbai R. Efficacité et tolérance du topiramate en add-on thérapie dans les épilepsies pharmacorésistantes: étude observationnelle (à propos de 40 cas). Université Sidi Mohamed en Abdellah; 2019.
37. Michael A Rogawski, Carl W Bazil. New Molecular Targets for Antiepileptic Drugs. *Bone.* 2012;23(1):1–7.
38. Les différentes cibles pharmacologiques des antiépileptiques. [Internet]. Disponible sur: [pharamcomedicale.org](http://pharamcomedicale.org)
39. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Les médicaments de l'épilepsie. *Therapie.* 2008;63(6):425–51.
40. François D. Le millepertuis: De la plante au médicament. Usages traditionnels et interactions médicamenteuses. Université de Lorraine; 2010.
41. JEAN-BART E. Rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients épileptiques. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* 2012.
42. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019.
43. HAS. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. In: Conférence de consensus RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE. 2004.
44. Taussig D, Seigneuret E. Les transections sous piales. *La Lett du Neurol.* 2005;4(2):43–6.
45. VNSTherapy. MANUEL DU PATIENT pour l'épilepsie. 2019.
46. Fabe J. Régime alimentaire cétogène pour l'épilepsie. 2015.
47. Hanquier A. Place de la cétose dans la prise en charge des dysfonctionnements neurométaboliques: illustration avec la maladie épileptique et la maladie d'Alzheimer. Normandie Université; 2017.

48. Krämer G. Info Epilepsie : Les régimes céto-gènes.
49. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(9):1116–23.
50. Arslan N, Guzel O, Kose E, Yilmaz U, Kuyum P, Aksoy B, et al. Is ketogenic diet treatment hepatotoxic for children with intractable epilepsy? *Seizure*. 2016;43:32–8.
51. Toffol B De. Troubles dépressifs dans les épilepsies. *La Lettre du Neurologue*. 2015;16(4):89–92.
52. Adachi N, Kanemoto K, De Toffol B, Akanuma N, Oshima T, Mohan A, et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(1):19–33.
53. de Toffol B, Kanemoto K. Clinique et neurobiologie des psychoses post-ictales. *Encephale*. 2016;42(5):443–7.
54. Ministère-De-L'intérieur. Arrêté du 18 décembre 2015 modifiant l'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. *Journal Officiel de la République Française* 2015.
55. Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(1):6–12.
56. Le Verger L. Epilepsie et législation. 2017.
57. Bahi-Buisson N, Ville D, Eisermann M, Plouin P, Kaminska A, Chiron C. Epilepsy in chromosome aberrations. *Arch Pediatr*. 2005;12(4):449–58.
58. Verdeil É, Faour G, Velut S. Population et peuplement. In: *Atlas du Liban*. 2007. p.64–90.
59. Répartition de la population dans les aires urbaines libanaises [Internet]. Disponible sur : <http://populationdata.net/>
60. Asmar MK. Recueil national des statistiques sanitaires au Liban. 2012.
61. Melki R. La protection sociale au Liban: entre réflexe d'assistance et logique d'assurance. UNDP conférence Link Econ Growth Soc Dev. 2000;187–210.
62. Mroueh L. Facteurs de risque et prise en charge de l'épilepsie au Liban : Enquête auprès de la population Libanaise à Beyrouth. Thèse réalisée à l'Université Libanaise - École doctorale des sciences et Technologie; 2019.
63. L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. [Cité 3 Janvier 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
64. Seys B, Houben P, Marchal JL, Spago B, Vansnick L. Qu'est ce que la DDD? [Internet]. [Cité 5

Janvier 2021]. Disponible sur : [Ipheb.be/wa\\_files/457-458.pdf](http://Ipheb.be/wa_files/457-458.pdf)

65. National institute for health and care excellence . [Internet]. [Cité 6 Janvier 2021]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only>
66. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *EpilepsyBehav.* 2008;13(3):575.
67. Ferrari CMM, De Sousa RMC, Castro LHM. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure.* 2013;22(5):384–9.
68. Mroueh L, Boumediene F, Jost J, Ratsimbazafy V, Preux P-M, Salameh P, et al. Self-reported attitudes about medication in Lebanese people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;98:80–7.
69. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. 2000;342(5):314–9.
70. Hisbergues A. Polymédication de la personne âgée: étude des caractéristiques et déterminants. UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 - FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY; 2008.
71. Hingray C, Biraben A. Comorbidités psychiatriques et épilepsie. *Eur Psychiatry.*2015;30(2):76.
72. Novy J. Médicaments antiépileptiques: ce que le Médecin doit savoir. *Prim Hosp care médecine interne générale.* 2018;321–4.
73. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: Pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69–86.
74. Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, et al. HLA-A\*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: An international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(3):281–8.
75. I. Johannessen S, Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions -Principles and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):254–67.
76. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia.* 1998;39(SUPPL. 7):22–6.
77. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008;10(2):323–33.
78. HAS. ACTES ET PRESTATIONS – AFFECTION DE LONGUE DURÉE: Épilepsies graves. 2016.
79. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.*1993;25(6):433–43.
80. Gidal BE, Baltès E, Otoul C, Perucca E. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of

adjunctive antiepileptic drugs: A pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res.* 2005;64(1–2):1–11.

81. Yoshikawa S, Shimakawa S, Fukui M, Nomura S, Tanabe T, Tamai H. Clinical features of long-term low-dose levetiracetam treatment for epilepsy. *Pediatr Int.* 2016;58(1):40–4.
82. Llerda JAM, Tejero C, Mercadé JM, Padró LL, Puig JS. Lamotrigine and epilepsy in the elderly: observational study of low-dose monotherapy. *Int J Clin Pr.* 2005;59(6):651–4.

## 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.



## **Evaluation de la conformité de dose prescrite des antiépileptiques par des neurologues chez des patients adultes au Liban**

---

L'épilepsie est une maladie neurologique complexe, compte tenu de ses étiologies, ses aspects ainsi que ses différentes modalités de prise en charge. Elle n'a cessé de susciter la crainte, l'incompréhension et la stigmatisation dans toutes les sociétés mais beaucoup plus dans celles qualifiées « sous-développées » ou « en voie de développement ».

Au Liban, le lourd fardeau économique, la faible couverture sociale par l'état et l'absence des programmes d'intervention et d'éducation thérapeutique auprès des patients épileptiques compliquent la tâche de prise en charge personnalisée et pluridisciplinaire.

Dans cette thèse, on s'est intéressé à évaluer la conformité de la dose des molécules antiépileptiques prescrites par des neurologues dans les cabinets de Beyrouth et ses banlieues chez 401 patients, en la comparant aux recommandations européennes et internationales telles que : la dose définie journalière (DDJ) de l'OMS, la doses pour laquelle la molécule a été mise sur le marché (AMM) et la dose recommandée par le NICE britannique.

Les résultats obtenus semblent être satisfaisants avec le NICE. Elle était moins importante avec l'AMM et beaucoup moins importante avec la DDJ. L'analyse de plusieurs paramètres a permis de confirmer l'intérêt de suivre les recommandations et de passer sur des prescriptions avec des molécules de nouvelle génération ne dépendant pas du poids, plus faciles à utiliser et présentant moins d'interactions médicamenteuses.

Ce travail a tenté d'apporter des réponses sur le sujet de corrélation de la dose prescrite chez un patient épileptique au Liban et la balance efficacité / innocuité. Il sera recommandé de poursuivre les études et les recherches afin d'améliorer l'état global des sujets épileptiques au Liban.

---

Mots-clés : Epilepsie, Antiépileptique, Dose, Conformité, Recommandations internationales, Liban

### **Assessing the compliance of prescribed dose of antiepileptics by neurologists for Adult Patients in Lebanon**

---

Epilepsy is a complex neurological disease, given its etiologies, its aspects as well as its different modalities of support. It has been a constant source of fear, misunderstanding and stigmatization in all societies, but much more so in those that have been described as "underdeveloped" or "developing".

On one hand, the management of epilepsy is based on a multidisciplinary vision that includes a therapeutic component, and a daily psychosocial follow-up on the other hand. In Lebanon, the heavy economic burden, the low social coverage, and the absence of therapeutic education programs for epilepsy patients complicate the task of personalized and multidisciplinary care.

In this thesis, the aim was to assess the dose compliance of antiepileptic molecules prescribed by neurologists basing on European and international recommendations such as the daily defined dose (DDD) of the WHO, the doses for which the molecule has been placed on the market (AMM) and the dose recommended by the UK NICE. This study was conducted on 401 patients in the practices of Beirut and its suburbs.

The results fitted with the recommendations of NICE where compliance reached 2/3 of the population. It was less important with AMM and much less important with DDD. Analysis of several parameters confirmed the value of following the recommendations and switching to prescriptions with new generation molecules that are not weight-dependent, easier to use, and have fewer drug interactions.

Taken together, our work attempted to tackle the topic of correlation of the dose prescribed in an epileptic patient in Lebanon and the efficacy/safety balance. Further studies must be done to improve the overall condition of epileptic subjects in Lebanon.

---

Keywords : Epilepsy, Antiepileptic , Dose, Compliance, International recommendations, Lebanon