

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020

N° 22

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Constance PICHOT, née le 6 Mai 1994 à Chartres

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JUIN 2020

**Prise en charge et place du pharmacien d'officine dans
l'accompagnement des patients atteints d'épilepsies
pharmacorésistantes**

JURY

Président : M. Daniel ANTIER, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie et Pharmacien Hospitalier au CHRU Bretonneau de Tours

Membres :

M. Pierre BREDELOUX, Maître de conférences et Pharmacien chercheur en Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Tours

Mme Élisabeth MARCHAL, Pharmacien titulaire d'officine à Mont-Près-Chambord

M. Didier HUGUET, Pharmacien titulaire d'officine à Châteaudun

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 26/06/2020

L'étudiant

Mme PICHOT Constance

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

Remerciements

Tout d'abord, je remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la rédaction et à la validation de ma thèse :

À M. Daniel ANTIER d'avoir accepté de présider ma thèse, de m'avoir intégrée à la session d'éducation thérapeutique des patients épileptiques du CHRU de Tours en Janvier-Février 2018 et de m'avoir aidée à trouver la documentation nécessaire à la rédaction de la partie de ma thèse sur l'éducation thérapeutique des patients épileptiques.

À M. Pierre BREDELOUX d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidée et conseillée dans l'élaboration de mon travail, notamment durant les moments difficiles et de doutes.

À Mme Élisabeth MARCHAL d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de son soutien lors de la rédaction de ce travail.

À M. Didier HUGUET d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de m'avoir permis de réaliser l'entretien avec M. GB.

À Mme Nathalie ROBINEAU de m'avoir intégrée à la session d'éducation thérapeutique des patients épileptiques du CHRU de Tours en Janvier-Février 2018, d'avoir pris de son temps pour répondre à toutes mes questions au sujet de ma thèse et de m'avoir orientée vers d'autres professionnels de santé pour approfondir certains détails de mon travail.

Au Dr Julien BIBERON, au Dr Maximilien PERIVIER et à Mme Anaïs HERMENAULT d'avoir pris de leur temps de répondre à mes questions.

À M. GB, patient épileptique pharmacorésistant, d'avoir accepté de s'entretenir avec moi pour parler de sa maladie.

À Florian, ma Maman et Mme Élisabeth MARCHAL pour avoir pris de leur temps pour lire ma thèse et corriger les fautes d'orthographe.

À Florian, Delphine, Juliette, Stéphane et Mme Aurélie SIMONNOT de m'avoir aidée pour préparer ma soutenance orale, notamment en ce qui concerne l'organisation de la visioconférence.

Ensuite, je remercie tous mes proches pour m'avoir soutenue durant l'élaboration de ce travail et durant toutes mes années d'études, en particulier lors des moments difficiles, et d'avoir partagé en parallèle tous ces moments de joie :

À Florian, mon compagnon, qui n'a jamais cessé d'être présent pour moi et de croire en moi ainsi que pour tout son amour qu'il m'offre jour après jour.

À mes parents, Bernard et Valérie, notamment pour avoir réuni tous les moyens nécessaires pour faire toutes mes études jusqu'au bout, de l'école jusqu'à la Faculté de Pharmacie, et m'avoir guidée et encouragée pour toutes les étapes de ma vie.

À ma sœur Florine, notamment pour m'avoir aidée lors de notre cohabitation durant nos études sur Tours et pour ses précieux conseils durant ma scolarité et ma PACES.

À mon frère Corentin, surtout pour tous les moments de détente et d'amusement que nous partageons.

À ma grand-mère Hélène, notamment pour m'avoir reçue pour déjeuner chez elle durant mes périodes de stages en officine sur Châteaudun.

À mon autre grand-mère Fernande pour avoir toujours été présente pour moi.

À mes oncles et mes tantes : Christian, Jeanne, Denise, Bernard, Lydie, Didier, Christine, Bruno, Fabienne, Stéphan, Bruno et Karine.

Je remercie particulièrement Jeanne de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien, de m'avoir accueillie dans son officine lors de mon stage d'observation en classe de 3^{ème} et les étés 2009 et 2010, et de m'avoir permis de résider dans son appartement sur Tours durant mes études universitaires.

À mes cousins et mes cousines : Christelle, Aurélien, Florent, François, Clément, Anne, Timéri, Téo, Mahé, Léna, Christophe, Marina, Teresa, Christelle, Matthieu, Maxime, Armand, Nathan et Gabriel.

À ma belle-famille : Dominique, Christelle, Élodie, Alexis, Denise, Roger et Edouard.

À mes amis de faculté et d'université, notamment pour leur aide précieuse pour les travaux imposés par la faculté, leur fidélité et tous les bons moments que nous avons partagé durant nos études : Adrien, Alexandra, Anne-Laure, Anne-Sophie, Armand, Aurélie, Charles, Delphine, Élise, Gwenaëlle, Laurent, Marion, Nadège, Oana, Olga, Pauline, Raja, Sabrina, Stéphanie et Valentin.

À mes amis de collège et de lycée, dont l'amitié perdure : Adeline, Agnès, Alison, Anthony, Audrey, Aurélie, Claire, Floriane, Julie, Madeleine, Marnie, Morgane et Tatiana.

À tous mes amis de l'école de musique et de l'harmonie de Bonneval : Nicolas, Thierry, Bastien, Camille, Caroline, Chloé, Maëlle, Marylène, Mickaël, Natacha, Nathalie, Philippe, Stéphanie, Sylvie, ainsi que tous les autres membres de l'harmonie de Bonneval.

À toute l'équipe de la Pharmacie de la Fontaine de Châteaudun pour m'avoir accueillie dans leur officine lors de mes stages officinaux et lors des étés 2015 à 2017 : Didier HUGUET, Vincent CHEVRON, Armelle, Joséfa, Catherine, Céline, Delphine, Sylvie, Clémence et Carmen.

À toute l'équipe de la Pharmacie de Mont-Près-Chambord de m'accueillir dans leur officine : Elizabeth MARCHAL, Marie-Pierre, Christine, Clémence, Brenda et Auxane.

À Mme COULOMBELLE, mon ancienne voisine d'appartement lors de mes études sur Tours.

Enfin, je dédicace cette thèse :

À mon frère Corentin, qui s'est longuement et courageusement battu durant son enfance contre une épilepsie partielle.

À mon Papa, Bernard, qui me manque tous les jours. Mes profondes pensées pour lui continueront à m'aider à avancer dans ma vie.

PLAN DE LA THESE

Liste des abréviations	12
Table des figures	14
Table des tableaux.....	15
Introduction	16
I. Généralités sur les épilepsies	17
A. Définition des épilepsies [1-3]	17
B. Épidémiologie [1,4]	17
C. Physiopathologie	18
1. Quelques notions d'anatomie et de physiologie du cerveau [1,5].....	18
2. Déclenchement des crises d'épilepsie : Ictogénèse [8-11]	20
3. Déroulement d'une crise [1]	24
4. Épileptogénèse [13]	25
D. Classifications des épilepsies [14-15]	27
1. Généralités	27
2. Classification selon le type de crise d'épilepsie	28
3. Classification des syndromes épileptiques	31
E. Étiologies des épilepsies [8, 16, 17]	31
F. Facteurs de risque de survenue des crises	33
1. Seuil épileptogène [8].....	33
2. Facteurs extrinsèques déclencheurs de crises [1,16]	33
3. Facteurs intrinsèques déclencheurs de crises [1,16].....	33
G. Épilepsies pharmacorésistantes [18-19].....	34
1. Épidémiologie	34
2. Définition	34
3. Pseudo-pharmacorésistances	35
4. Mécanismes des épilepsies pharmacorésistantes	36
5. Facteurs de risque de développement d'épilepsies pharmacorésistantes	36
H. Complications et évolutions des épilepsies	37
1. Facteurs pronostiques des épilepsies [16].....	37
2. Troubles et maladies associées aux épilepsies [18, 29]	37

3.	Décès liés à l'épilepsie [30-31]	40
I.	Conclusion sur les épilepsies.....	41
II.	Prise en charge thérapeutique des épilepsies pharmacorésistantes	42
A.	Stratégie de prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes [32-33]	42
B.	Les traitements médicamenteux antiépileptiques (MAE)	44
1.	Comment choisir le(s) MAE pour chaque patient ?.....	44
2.	Classification pharmacologique des MAE [32-33]	44
3.	Mécanismes d'action [10, 32-61]	46
4.	Interactions médicamenteuses (IM) [62]	49
5.	Effets indésirables (EI)	54
6.	Indications des MAE [32-61]	59
C.	Les traitements non médicamenteux des épilepsies.....	60
1.	La chirurgie des épilepsies [1, 18, 63-64]	60
2.	La stimulation du nerf vague (SNV) [1, 18, 64]	62
3.	Le régime cétogène [66-68]	64
4.	Le neurofeedback [71]	67
D.	Les thérapies en cours de recherches cliniques	70
1.	Description des axes de recherche médicamenteux actuels	70
2.	Les MAE déjà existants sous une nouvelle formulation [72]	71
3.	La chronothérapie des épilepsies [73]	71
4.	Le cannabis thérapeutique	76
5.	Les stratégies « anti-épileptogénèses » [13]	77
6.	Autres médicaments en cours d'essais cliniques [72,77]	80
III.	Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients épileptiques pharmacorésistants	81
A.	Délivrance de MAE	81
1.	Généralités.....	81
2.	Législations des MAE [55-61]	81
3.	Surveillance des IM [62]	81
4.	Surveillance des doses et des posologies des MAE [32-61]	82
5.	Conseils sur les EI des MAE [32-61]	82
6.	Surveillance de l'observance du patient [78]	83
B.	Gestes d'urgence en cas de crises d'épilepsie.....	84
1.	Rôles du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients épileptiques dans la gestion de leurs crises	84

2.	Conseils pour prévenir les accidents induits par les crises [80]	85
3.	Description des gestes pour secourir un patient en crise d'épilepsie [80-82]	85
4.	Utilisation des MAE d'urgence [80-81]	86
C.	Prise en charge des comorbidités psychiatriques chez le patient épileptique ...	90
1.	Généralités [29]	90
2.	Impacts des MAE sur les comorbidités psychiatriques [87]	91
3.	Traitement des dépressions associées aux épilepsies [29, 87]	92
4.	Traitement des troubles anxieux associés aux épilepsies [29, 87]	92
5.	Traitement des troubles psychotiques associés aux épilepsies [29, 87]	92
6.	Les thérapies alternatives	93
D.	Accompagnement du patient épileptique sous régime cétogène	93
1.	Généralités	93
2.	Impacts de la formulation des médicaments sur le régime cétogène [90-92]	93
3.	Gestion des EI du régime cétogène [66-68, 92]	95
4.	Sites Internet recommandés	97
E.	Prise en charge de la femme épileptique pharmacorésistante [96-97]	97
1.	Généralités	97
2.	Les épilepsies cataméniales	97
3.	La contraception	98
4.	Le projet de grossesse	99
F.	Automédication chez le patient épileptique	102
1.	Généralités	102
2.	Médicaments et autres produits aggravant les épilepsies [88-89]	102
3.	Utilisation de produits médicinaux à base de plantes ou d'huiles essentielles chez le patient épileptique	103
G.	Gestion de la qualité de vie du patient épileptique	103
1.	Généralités	103
2.	Adapter son environnement à son épilepsie	104
3.	Gestion à l'école [104]	105
4.	Gestion de la vie professionnelle [105]	106
5.	Le sport et les loisirs	107
6.	Le permis de conduire [109]	110
7.	Les voyages [110]	111
8.	Autres règles hygiéno-diététiques [111]	111
H.	Les bilans partagés de médication (BPM) [112]	112
1.	Objectifs des BPM	112

2.	Déroulement des BPM	113
3.	Bénéfices des BPM pour les patients épileptiques	114
4.	Limites du BPM dans la prise en charge des patients épileptiques.....	115
I.	L'éducation thérapeutique du patient (ETP) [114-115]	115
1.	Définition et description de l'ETP	115
2.	Intérêts de l'ETP chez les patients épileptiques [117]	116
3.	Rôles du pharmacien d'officine dans l'ETP des patients épileptiques	116
4.	Limites du programme d'ETP pour les épilepsies [114]	117
5.	BEP et synthèse d'une session d'ETP	118
6.	Analyses de BEP et de synthèse de séances d'ETP de patients épileptiques pharmacorésistants.....	120
J.	Sociétés savantes et associations de patients épileptiques	125
1.	Épilepsie France [118].....	125
2.	La Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) [119].....	126
3.	Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie (FFRE) [120]	126
4.	Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères (EFAPPE Épilepsies) [121]	126
K.	Témoignage d'un patient souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante	126
1.	Profil du patient	126
2.	Maladie(s) du patient	127
3.	Vécu de la maladie par le patient	128
4.	Médicaments antiépileptiques du patient	128
5.	Autres problèmes de santé du patient	130
6.	Parcours de soin du patient	130
7.	Situation familiale, professionnelle et habitudes de vie du patient.....	131
8.	Projets du patient	131
	Conclusion	132
	Annexes.....	133
	Annexe n°1 : Questionnaire d'évaluation de l'observance [79]	134
	Annexe n°2 : Fiche destinée aux pharmaciens d'officine sur les gestes d'urgence en cas de crise d'épilepsie [80-83].....	135
	Annexe n°3 : Fiche destinée aux pharmaciens et aux patients sur l'utilisation du VALIUM® par voie intra-rectale [80-81, 84]	138
	Annexe n°4 : Fiche destinée aux pharmaciens et aux patients sur l'utilisation du BUCCOLAM® [85]	141

Annexe n°5 : Liste des médicaments pro-convulsivants [88-89]	143
Annexe n°6 : Interactions médicamenteuses entre les MAE et les produits médicinaux à base de plantes [62,100].....	146
Annexe n°7 : Principales huiles essentielles neurotoxiques [101-103]	147
Annexe n°8 : Entretien de recueil d'informations des Bilans Partagés de Médication [113]	148
Annexe n°9 : Questionnaire Bilan Éducatif Partagé pour l'ETP des épilepsies	152
Bibliographie	156

Liste des abréviations

AD : Déconseillé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BEP : Bilan Éducatif Partagé

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BPM : Bilan Partagé de Médication

Ca²⁺ : Ion calcium

Canal Ca²⁺ VOC : Canal calcique voltage-dépendant

Canal K⁺ VOC : Canal potassique voltage-dépendant

Canal Na⁺ VOC : Canal sodique voltage-dépendant

CI : Contre-indiqué

Cl⁻ : Ion chlore

EEG : Electroencéphalogramme

EFAPPE Épilepsies : Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères

EI : Effet Indésirable

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FFRE : Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie

GABA : Acide Gamma-AminohydroxyButyrique

GABA_t : GABA-transaminase

GAD : Acide Glutamique Décarboxylase

GT : Glutamate

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

K⁺ : Ion potassium

LFCE : Ligue Française Contre l'Épilepsie

MAE : Médicament antiépileptique

Na⁺ : Ion sodium

NFS : Numération de Formule Sanguine

NT : Neurotransmetteur

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

P-gp : Glycoprotéine P

PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation

PPSE : Potentiel Post-Synaptique Excitateur

PPSI : Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur

Récepteur GABA-A : Récepteur GABA de type A

RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

RSME : Réseau Sentinelle Mortalité Épilepsie

SNC : Système Nerveux Central

SNV : Stimulation du Nerf Vague

SSADH : Succinate Semi-Aldéhyde DésHydrogénase

SUDEP : *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (Mort soudaine inattendue dans les épilepsies)

Table des figures

Figure 1: Image représentant la localisation des différents lobes du cerveau.....	18
Figure 2: Schéma d'un neurone	19
Figure 3: Représentation de la neurotransmission glutamatergique.....	22
Figure 4: Schéma représentant le fonctionnement de la neurotransmission GABAergique ..	23
Figure 5: Organigramme expliquant les étapes de l'épileptogenèse	25
Figure 6: Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'épileptogenèse.....	27
Figure 7: Classification des types de crises d'épilepsie.....	28
Figure 8: Classification des syndromes épileptiques	31
Figure 9: Organigramme présentant la stratégie thérapeutique sous MAE	43
Figure 10: Schéma expliquant le positionnement du neurostimulateur du nerf vague	63
Figure 11 : Composition de chaque type de régime cétogène	65
Figure 12: Schéma illustrant le principe du neurofeedback	69
Figure 13: Rôles des leucocytes et de la BHE dans l'épileptogenèse	78
Figure 14: Exemple d'ordonnance décrivant le protocole justifiant l'administration du VALIUM® intra-rectal chez une enfant épileptique	87
Figure 15: Illustrations des retraits correct et incorrect du capuchon des seringues pré-remplies de BUCCOLAM®	90
Figure 16: Risques de malformation chez le fœtus des MAE	101
Figure 17: Risques de troubles neuro-développementaux chez le fœtus des MAE.....	101
Figure 18: Organigramme de l'organisation des Bilans Partagés de Médication (BPM)	113
Figure 19: Ordonnance du patient M. GB.....	129

Table des tableaux

Tableau I: Symptômes des différents types d'épilepsies généralisées	29
Tableau II: Manifestations cliniques de chaque type de crise d'épilepsie focale	30
Tableau III: Facteurs pronostiques des épilepsies	37
Tableau IV: Classification pharmacologiques des MAE	45
Tableau V: Mécanisme(s) d'action des MAE.....	47
Tableau VI: MAE inducteurs et inhibiteurs enzymatiques et ceux métabolisés par le foie	50
Tableau VII: Principales IM CI et AD entre les MAE et d'autres médicaments	51
Tableau VIII: Principaux EI des MAE	55
Tableau IX: Type(s) d'épilepsie(s) traitée(s) par chaque MAE.....	59
Tableau X: Mécanismes d'action des médicaments contre les épilepsies en cours d'essais cliniques.....	80
Tableau XI: Avantages et inconvénients de chaque MAE d'urgence	88
Tableau XII: MAE délétères et favorables en fonction du type de trouble psychiatrique présent chez un patient épileptique	91
Tableau XIII: Méthodes contraceptives autorisées et déconseillées sous MAE inducteurs enzymatiques	99
Tableau XIV: Niveaux de risques des sports vis-à-vis du patient épileptique	108
Tableau XV: Description des sujets abordés pour chaque axe d'un BEP d'ETP.....	118
Tableau XVI: Médicaments proconvulsivants	143
Tableau XVII: IM entre les MAE et les produits médicinaux à base de plantes	146
Tableau XVIII: Principales huiles essentielles neurotoxiques.....	147

Introduction

Le terme « **épilepsie** » a pour étymologie le mot grec « *epilambanein* » qui signifie « prendre par surprise » [1]. Autrefois classée comme pathologie psychiatrique, cette maladie neurologique chronique encore fréquente dans le monde impacte de façon importante la qualité de vie des patients dans de nombreux domaines du quotidien.

Actuellement, de nombreux médicaments antiépileptiques (MAE) sont disponibles et l'industrie pharmaceutique continue à en développer régulièrement. Malgré cela, le taux de patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante, c'est-à-dire de patients dont les crises d'épilepsie persistent malgré l'essai de façon appropriée d'au moins deux thérapies médicamenteuses, reste toujours aussi élevée.

Une prise en charge spécifique et personnalisée doit donc être mise en place pour ces patients. De nouvelles thérapies dans différents domaines (médicamenteux, chirurgical, diététique, ...) ne cessent d'être développées. En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans l'accompagnement de ces patients notamment par le biais de ses nouvelles missions.

L'objectif de cette thèse est donc de faire un point sur les différentes prises en charge thérapeutiques pouvant être proposées aux patients épileptiques pharmacorésistants ainsi que sur la place du pharmacien d'officine dans leur parcours de soin.

Pour cela, nous allons d'abord exposer les connaissances de base concernant la maladie de l'épilepsie et définir ce qu'est une épilepsie pharmacorésistante.

Dans un second temps, nous allons explorer les différentes thérapies pouvant être appliquées dans la prise en charge des patients atteints d'épilepsies pharmacorésistantes ainsi que les nouvelles perspectives d'avenir.

Enfin, nous étudierons les rôles que peut remplir le pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants et nous verrons avec quels moyens il peut s'appuyer pour les remplir.

I. Généralités sur les épilepsies

A. Définition des épilepsies [1-3]

Les **épilepsies** sont des maladies neurologiques chroniques caractérisées par la répétition de **crises épileptiques** spontanées, non provoquées par un facteur déclenchant. Elles se caractérisent par la manifestation d'au moins deux crises spontanées chacune espacée de plus de 24 heures.

Nous parlons des épilepsies et non pas de l'épilepsie, car il en existe de nombreuses formes. De plus, les crises d'épilepsie peuvent être des symptômes secondaires à d'autres maladies : dans ce cas, nous parlons de **syndromes épileptiques**.

Il faut savoir distinguer la maladie de l'épilepsie de la crise d'épilepsie. Une crise d'épilepsie isolée peut résulter d'un dysfonctionnement momentané du cerveau, lors de circonstances exceptionnelles. Cela signifie qu'un patient peut faire une fois dans sa vie de façon isolée une crise d'épilepsie sans être épileptique. Il s'agit alors d'une crise accidentelle ou occasionnelle. La maladie épileptique est la résultante d'un dysfonctionnement durable du cerveau qui occasionne la répétition de plusieurs crises d'épilepsie de façon plus ou moins fréquente et plus ou moins longtemps dans la vie du patient.

B. Épidémiologie [1,4]

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente après la migraine. Actuellement, sa **prévalence dans le monde** s'élève à **40 millions de sujets**. En **France**, entre **400 000 et 500 000 sujets** en sont atteints. Elle est deux fois plus présente dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. Effectivement, dans les pays en voie de développement, les étiologies de cette pathologie sont plus nombreuses (infections, malnutrition, ...) et la maladie est moins bien soignée que dans les pays industrialisés.

Dans les pays industrialisés, l'incidence de l'épilepsie est estimée à 500 nouveaux cas par an pour 1 000 000 d'habitants. Donc, approximativement 30 000 nouveaux cas d'épilepsies surviennent en France chaque année.

Dans le monde, 1 personne sur 20 (soit 5 % de la population mondiale) peut faire une crise d'épilepsie accidentelle ou occasionnelle une fois dans sa vie.

L'épilepsie peut survenir à n'importe quel âge de la vie. Mais son incidence est augmentée aux âges extrêmes de la vie, c'est-à-dire chez les enfants, les adolescents et les personnes âgées. Elle diminue entre l'âge de 20 et 60 ans.

Les crises d'épilepsie de l'enfant peuvent survenir dès les premiers jours de vie. Le cerveau à la naissance n'a pas atteint sa maturité. Son développement se poursuit dans l'enfance pour se terminer à l'adolescence. Pendant cette période, l'excitabilité cérébrale est

plus importante. Cette forte excitabilité du cerveau explique la survenue des crises pendant l'enfance et l'adolescence. Cependant, les crises d'épilepsie chez l'enfant et chez l'adolescent peuvent avoir des répercussions sur leur développement psychomoteur.

À partir de 60 ans, le cerveau subit une atrophie progressive associée à une augmentation de son excitabilité et par conséquent à l'apparition de crises. Ces atrophies cérébrales peuvent être induites par des maladies neurovasculaires, neurotumoraux ou neurodégénératives. Néanmoins, l'étiologie de certaines épilepsies du sujet âgé reste inconnue.

C. Physiopathologie

1. Quelques notions d'anatomie et de physiologie du cerveau [1,5]

Le cerveau est un organe faisant partie du système nerveux central (SNC). Il est composé de 2 hémisphères cérébraux. Chacun de ces hémisphères cérébraux est divisé en 4 lobes, ayant chacun des fonctions bien déterminées (Figure 1):

- Le lobe frontal : il est le siège de la pensée, de la motricité et de la prise de décision.
- Le lobe temporal : il est le siège de la mémoire, du langage et de l'affectivité.
- Le lobe pariétal : il est le siège de la sensibilité et de l'équilibre.
- Le lobe occipital : il est le siège de la vision oculaire.

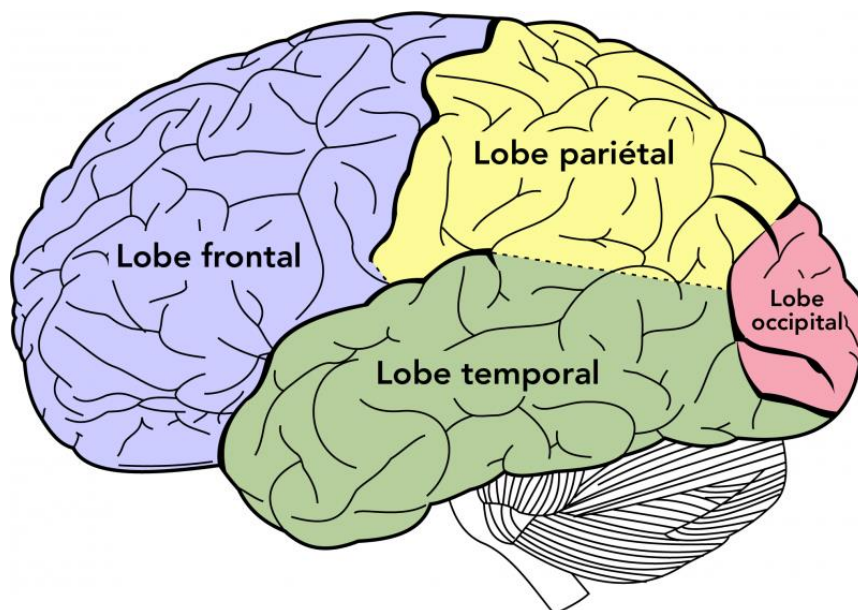


Figure 1: Image représentant la localisation des différents lobes du cerveau

Inspirée de « Architecture du cerveau [Internet]. Parlons sciences. Disponible sur :

<https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/architecture-du-cerveau> » [6]

Le cerveau est constitué de différents types de cellules : les **neurones** et les gliocytes (comprenant entre autres des astrocytes et des cellules gliales). Les neurones sont des cellules nerveuses qui possèdent un **corps cellulaire** et plusieurs prolongements appelés **axones** et **dendrites**. Les **axones** sont des prolongements longs de neurones tandis que les **dendrites** sont des prolongements courts. La paroi des axones est couverte de gaines de myéline composées de cellules de Schwann (**Figure 2**).

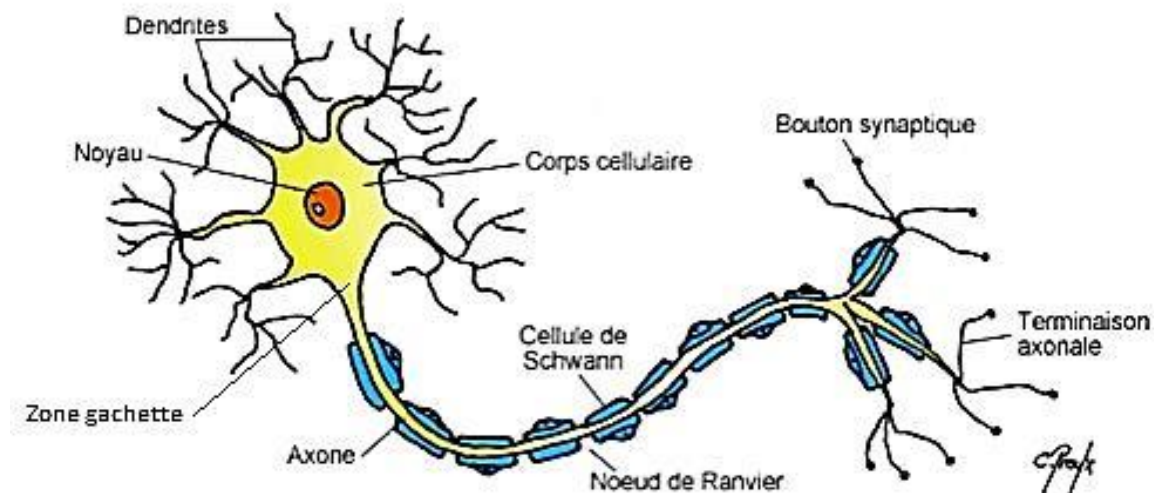


Figure 2: Schéma d'un neurone

Inspiré modifié de « Les neurones pour apprendre [Internet]. Sciences cognitives. Disponible sur: <https://sciences-cognitives.fr/les-neurones-pour-apprendre/> » [7]

Le corps cellulaire et les dendrites du neurone forment un ensemble appelé la structure réceptrice du neurone. Celle-ci reçoit des informations venant d'autres neurones avec lesquels elle est reliée. Les neurones communiquent et sont reliés entre eux via leurs prolongements (dendrites et axones). La zone de liaison de deux neurones s'appelle une **synapse**. Celle-ci correspond à un espace étroit séparant l'axone d'un premier neurone d'une dendrite d'un second neurone. Les neurones communiquent entre eux via ces synapses. On distingue deux types de synapses : les synapses électriques et les synapses chimiques. Les synapses chimiques sont les plus abondantes. Elles convertissent l'information électrique en information chimique par le biais de la production de neurotransmetteurs (NT).

Les neurones sont des cellules excitables. Les dendrites et le corps cellulaire des neurones ont la capacité de réceptionner des signaux électriques appelés **potentiels gradués** ou **potentiels post-synaptiques**. Ces potentiels gradués correspondent à des modifications locales et de courte durée du potentiel de membrane. Ces variations de potentiels de

membrane sont dues à l'entrée d'ions dans la structure réceptrice du neurone via des récepteurs canaux. Elles peuvent être de deux natures :

- Une **dépolarisation** ou **potentiel post-synaptique exciteur (PPSE)** : médiée par l'entrée neuronale d'ions sodium (Na^+) ou de calcium (Ca^{2+}) et rendant le neurone plus excitable ;
- Une **hyperpolarisation** ou **potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI)** : médiée par l'entrée neuronale d'ions chlore (Cl^-) ou la sortie d'ions potassium (K^+) et rendant le neurone moins excitable.

L'ensemble des potentiels gradués réceptionnés par le neurone venant des différentes synapses vont subir un phénomène de sommation (PPSE + PPSI). Si cette sommation rend le neurone suffisamment excitable, alors les canaux sodiques voltage-dépendants (canaux Na^+ VOC) situés dans la zone gâchette du neurone vont faire entrer des ions Na^+ dans la cellule, la rendant davantage dépolarisée. Quand la cellule atteint une certaine valeur supérieure à son potentiel de seuil (qui est généralement de -55 mV), alors un **potentiel d'action** prend naissance. Le potentiel d'action se propage de la zone gâchette du neurone puis par l'axone jusqu'aux terminaisons axonales. Enfin, les canaux potassiques voltage-dépendants (canaux K^+ VOC) de la zone gâchette, laissant sortir des ions K^+ du neurone, permet sa repolarisation.

Quand le potentiel d'action arrive au niveau de la terminaison axonale du neurone pré-synaptique, les canaux calciques voltage-dépendant (canaux Ca^{2+} VOC) vont s'ouvrir. Ces derniers permettent l'entrée d'ions Ca^{2+} dans le neurone. Ce Ca^{2+} permet la libération par exocytose des NT contenus dans les vésicules pré-synaptiques. Ces derniers sont alors libérés dans la fente synaptique et vont se fixer sur leurs récepteurs situés sur les dendrites du neurone post-synaptique à l'origine, selon le type de récepteur, d'un PPSE ou d'un PPSI.

2. Déclenchement des crises d'épilepsie : Ictogénèse [8-11]

a. Généralités

Une crise d'épilepsie correspond à une **hyperactivité paroxystique et synchrone d'un groupe de neurones**. Elle est liée à des **décharges électriques anormales, excessives et transitoires d'un réseau de neurones** situés dans le SNC. Ces neurones se retrouvent alors dans un état **d'hyperexcitabilité** qui au moindre stimulus vont engendrer des trains de potentiels d'action.

Ces crises sont déclenchées par des décharges neuronales anormalement synchrones émises à haute fréquence dans un ou plusieurs réseaux de neurones situés dans le cortex cérébral et le thalamus (dans le cas des épilepsies de type absences). Ces décharges neuronales sont secondaires à un **déséquilibre entre les influx nerveux excitateurs et les influx nerveux inhibiteurs**.

Les décharges neuronales épileptiques se forment suite à des perturbations des mécanismes de transmission de messages nerveux. Ces mécanismes ne sont pas encore bien connus. Mais ceux présentés ci-dessous sont documentés et permettent de comprendre le fonctionnement des traitements médicamenteux antiépileptiques :

- Une **augmentation d'influx nerveux excitateurs** médiés principalement par la neurotransmission glutamatergique (Figure 3) ;
- Une **diminution d'influx nerveux inhibiteurs** médiés principalement par la neurotransmission GABAergique (Figure 4) ;
- La génération de potentiels d'action produits par des flux dynamiques en ions sodium (Na^+), potassium (K^+) et calcium (Ca^{2+}) ;
- La libération excessive de NT, en particulier excitateurs, par les vésicules aux extrémités des axones sous le contrôle des concentrations intracellulaires en Ca^{2+} ;
- La neurotransmission cholinergique dans certaines formes d'épilepsies mettant en jeu les récepteurs nicotiniques.

b. Rôles des canaux Na^+ et K^+ VOC

Les canaux VOC perméables au Na^+ et au K^+ neuronaux jouent un rôle fondamental dans la genèse d'un potentiel d'action, lui-même responsable de l'excitabilité neuronale donnant naissance aux crises d'épilepsie. Des mutations de ces canaux ont été identifiées dans certaines formes d'épilepsies génétiques.

Une mutation des canaux Na^+ VOC peut causer un défaut de leur inactivation. Ces canaux restent ouverts plus longtemps, prolongeant alors l'entrée de Na^+ dans les neurones. Cela maintient le neurone dans un état d'hyperexcitabilité, responsable des crises.

La mutation des canaux K^+ VOC cause un retard de leur activation à la fin du potentiel d'action. Ces canaux s'ouvrent alors lentement et s'inactivent plus rapidement. Ils sont moins sensibles au voltage. Donc, la sortie neuronale de K^+ sera diminuée. Par conséquent, la membrane du neurone reste dépolarisée et le neurone dans un état d'hyperexcitabilité.

c. Rôles de la neurotransmission glutamatergique excitatrice

Le **glutamate** libéré dans la fente synaptique peut se fixer sur différents récepteurs. On distingue deux types de récepteurs au glutamate :

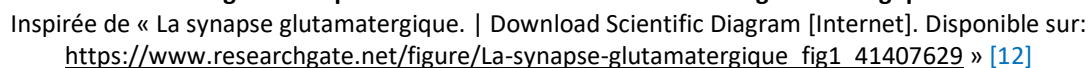
- **Les récepteurs ionotropiques** : ce sont des récepteurs couplés à des canaux ioniques, impliqués dans les épilepsies ;
- **Les récepteurs métabotropes** : non impliqués dans les épilepsies.

On distingue trois types de ces récepteurs ionotropiques au glutamate :

- **Les récepteurs AMPA,**
- **Les récepteurs NMDA,**
- **Les récepteurs au kaïnate.**

Les récepteurs AMPA sont perméables aux ions Na^+ et K^+ , et parfois aux Ca^{2+} . Ils sont responsables de la formation de la majorité des PPSE rapides. L'addition rapprochée de ces

Les récepteurs au kaïnate sont perméables aux ions Na^+ et K^+ . Ils sont responsables de la sommation des PPSE, c'est-à-dire de l'addition des effets des PPSE générés au niveau d'une même synapse pour générer au final qu'un seul potentiel d'action (Figure 3).



- **Les récepteurs GABA de type A (Récepteur GABA-A)** : ce sont des récepteurs couplés à un canal ionique perméable aux ions Cl^- , impliqués dans les épilepsies ;
- **Les récepteurs GABA de type B** : ce sont des récepteurs couplés aux protéines G non impliqués dans les épilepsies.

Le GABA est synthétisé dans le neurone pré-synaptique par décarboxylation du glutamate (GT) grâce à une enzyme, **l'acide glutamique décarboxylase (GAD)**.

Les neurones pré-synaptiques libèrent par exocytose les NT (GABA) dans la fente synaptique. Une fois libéré dans la fente synaptique, le GABA peut avoir 3 devenir :

- Soit il se fixe sur les récepteurs GABA-A afin de les activer ;
- Soit il est recapté par le neurone pré-synaptique grâce au transporteur de type **GAT-1** ;
- Soit il est dégradé, préférentiellement dans les cellules gliales, en **succinate** grâce à deux enzymes : la **GABA-transaminase (GABA-t)** et la **succinate semi-aldéhyde déshydrogénase (SSADH)**.

Le GABA qui se fixe sur les récepteurs GABA-A situés sur les neurones post-synaptiques entraîne l'ouverture d'un canal Cl^- . L'ouverture de ce canal permet l'accumulation de Cl^- dans le neurone post-synaptique entraînant alors :

- Soit une hyperpolarisation et un PPSI ;
- Soit l'inhibition d'une dépolarisation suffisante pour induire un potentiel d'action.

L'activité de ces récepteurs GABA-A peut être modulée par d'autres substances qui potentialisent ou inhibent l'effet du GABA en se fixant sur des sites modulateurs du récepteur. Certains sites modulateurs augmentent la fréquence ou le temps d'ouverture du canal Cl^- déclenchée par le GABA. Cependant, ces sites modulateurs n'ont aucun effet s'ils sont stimulés en l'absence du GABA. Le récepteur GABA-A présente aussi des sites qui diminuent la fréquence d'ouverture du canal Cl^- lorsqu'ils sont activés ([Figure 4](#)).

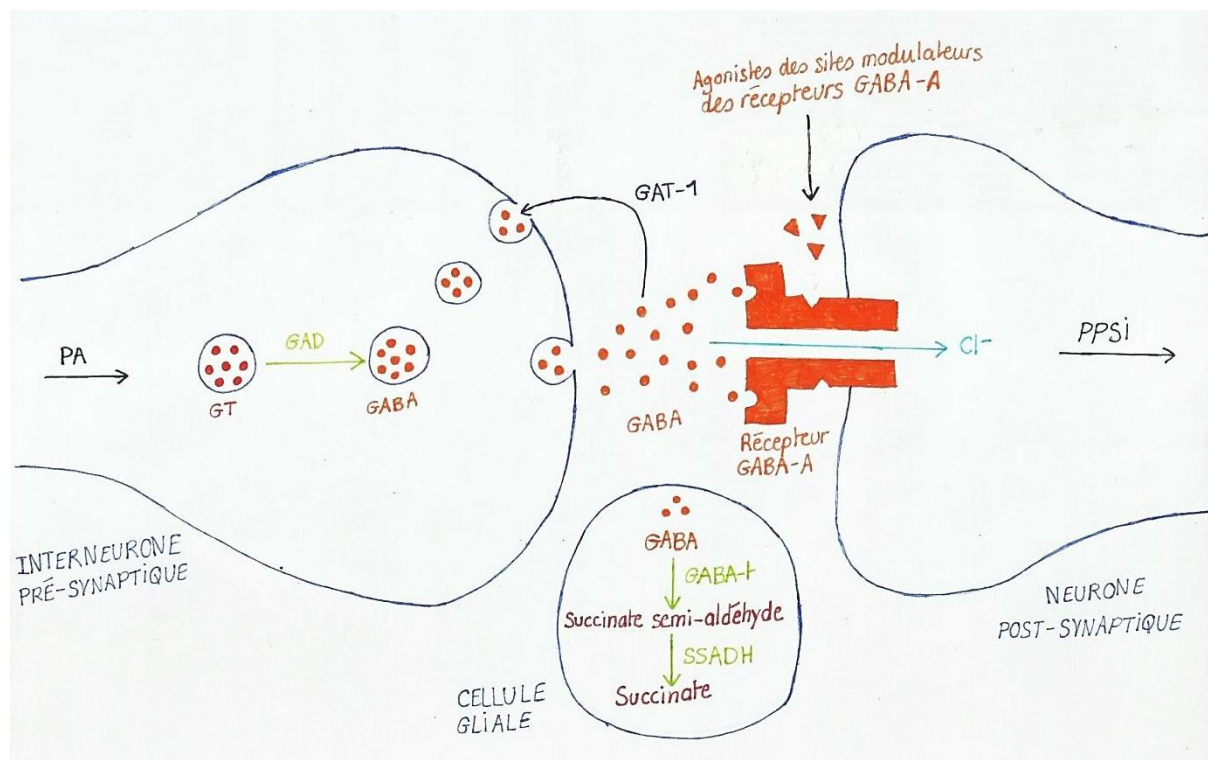


Figure 4: Schéma représentant le fonctionnement de la neurotransmission GABAergique
Modifié d'après « Huberfeld G, Eisai. L'ÉPILEPSIE - Comment agissent les médicaments antiépileptiques : Focus sur les récepteurs AMPA au glutamate ». [\[10\]](#)

Dans la plupart des épilepsies, la neurotransmission GABAergique permet de bloquer l'activité épileptique. Mais dans certains syndromes épileptiques, elle peut au contraire favoriser le développement de la maladie. Effectivement, dans ces syndromes, le gradient de concentration en Cl^- est inversé. Par conséquent, l'ouverture du canal Cl^- va se traduire par un flux sortant de Cl^- hors du neurone ainsi qu'une dépolarisation de sa membrane. Ce phénomène va alors favoriser la genèse des crises.

e. Rôles des canaux Ca^{2+} VOC

On distingue deux types de canaux calciques voltage-dépendants (canaux Ca^{2+} VOC) :

- **Les canaux Ca^{2+} VOC à haut seuil d'activation de type L, N, P, Q et R ;**
- **Les canaux Ca^{2+} VOC à bas seuil d'activation de type T.**

Présents au niveau des terminaisons nerveuses pré-synaptiques, les canaux Ca^{2+} VOC à haut seuil d'activation sont responsables du déclenchement de l'exocytose massive des NT (le glutamate notamment) contenus dans les vésicules intraneuronales.

Les canaux Ca^{2+} VOC de type T sont retrouvés au niveau des boucles thalamo-corticales. Ils sont impliqués dans le déclenchement des potentiels d'action au niveau du thalamus. Leur activité est augmentée dans les épilepsies de type absences.

3. Déroulement d'une crise [1]

Les crises d'épilepsie surviennent de façon inattendue. Elles durent quelques secondes à quelques minutes. Une fois la crise terminée, le patient retourne à son état normal.

La fréquence des crises d'épilepsie varie selon le type d'épilepsie, sa cause et la réponse au traitement. L'intervalle de temps qui sépare deux crises est très variable. Il peut-être de quelques heures, quelques jours, quelques semaines, quelques mois ... Certaines crises peuvent survenir dans la journée, tandis que d'autres peuvent survenir pendant la nuit ou au réveil.

On distingue deux grands types de crises : les **crises convulsives ou motrices** et les **crises non convulsives**. Les crises convulsives présentent des manifestations motrices tandis que les crises non convulsives n'en présentent pas. Les manifestations cliniques induites par les crises varient selon la région du cortex cérébral affectée par les crises. Ces manifestations cliniques peuvent donc être de différents ordres : motrices, sensorielles, sensitives, végétatives, comportementales, avec ou sans perte de conscience (Voir partie « I. D. Classifications des épilepsies »).

L'état de mal épileptique est une forme grave d'épilepsie caractérisée par un ensemble de plusieurs crises d'épilepsie, soit récidivantes, soit de longue durée ou continues, sans que le patient n'ait de récupération clinique entre chaque crise. Il s'agit d'une situation d'urgence durant laquelle le pronostic vital du patient est engagé. Effectivement, cet état peut être responsable de graves séquelles voire du décès du patient.

4. Épileptogénèse [13]

L'épileptogénèse correspond à la phase durant laquelle le cerveau initialement normal se prédispose à devenir épileptique.

Le développement de maladies épileptiques peut avoir pour origine une agression du SNC responsable d'une lésion cérébrale : il s'agit par exemple d'un accident vasculaire cérébral, d'un traumatisme crânien ou encore d'une infection. Suite à cette agression du cerveau, il a été observé chez l'Homme un remaniement profond et progressif des réseaux de neurones. Ce remaniement se caractérise par la mort neuronale, des réactions gliales, de l'angiogenèse, une plasticité cérébrale et une inflammation. La période qui sépare l'agression du cerveau et la survenue de la première crise d'épilepsie correspond à une **phase de latence** pendant laquelle se déroule un remaniement du tissu cérébral (Figure 5).

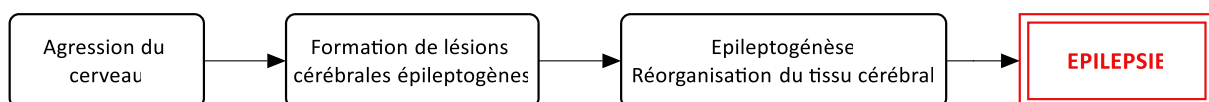


Figure 5: Organigramme expliquant les étapes de l'épileptogénèse

Inspiré de « Bernard C. Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. La Presse Médicale. 1 mars 2011;40(3):256-64. » [13]

Les patients subissant une agression cérébrale ne développeront pas tous une épilepsie. Cela va dépendre des facteurs suivants :

- **La gravité de l'agression du cerveau**,
- **Les facteurs intrinsèques** : par exemple la génétique,
- **Les facteurs extrinsèques** : par exemple l'environnement.

Les paragraphes et l'organigramme suivant (Figure 6) expliquent l'ensemble des mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de l'épileptogénèse à la suite d'une agression du cerveau. Ils nous permettront de mieux comprendre certaines pistes de recherches de thérapies contre les épilepsies (Voir paragraphe II. D. 5. Les stratégies « anti-épileptogénèses »).

L'agression cérébrale peut provoquer une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). La rupture de la BHE permet l'entrée dans le tissu neuronal de leucocytes et de molécules plasmatiques dont l'albumine et l'interleukine 1 β . Ces molécules plasmatiques et ces leucocytes vont alors créer une **inflammation**.

De plus, pendant l'épileptogénèse il se produit une **angiogenèse** importante. Celle-ci est à l'origine d'une perméabilité importante de la BHE qui potentialise davantage le processus inflammatoire décrit précédemment.

L'albumine qui s'introduit dans le tissu neuronal va être pompée par les astrocytes. Physiologiquement, ces cellules ont pour fonction de pomper le glutamate et le K⁺ extracellulaires. L'albumine pompée par les astrocytes va dégrader ces cellules et prendre la place du glutamate et du K⁺ augmentant alors leurs concentrations extracellulaires. Cet excès en glutamate et en K⁺ extracellulaires cause alors une augmentation de la fréquence des dépolarisations neuronales responsable des crises d'épilepsie.

L'inflammation induite par les leucocytes et les molécules pénétrant le tissu cérébral via la BHE perméable vont créer une souffrance des cellules neuronales. Ces cellules neuronales en souffrance vont sécréter une protéine appelée **HMGB1**. Cette protéine va alors se fixer sur les **récepteurs TLR4**. Ces récepteurs TLR4 sont physiologiquement exprimés uniquement à la surface des cellules de la microglie. En conditions pathologiques, ces récepteurs peuvent aussi être exprimés à la surface des neurones et des astrocytes. L'activation des récepteurs TLR4 va induire une libération de molécules inflammatoires dont l'interleukine 1 β . Cette dernière va favoriser l'entrée du Ca²⁺ dans les neurones via leurs récepteurs au glutamate de type NMDA. Elle va donc augmenter l'hyperexcitabilité de ces neurones responsables de la survenue de crises d'épilepsie. De plus, l'interleukine 1 β maintient et aggrave l'état inflammatoire responsable de la souffrance neuronale.

L'agression initiale déclenche aussi l'épileptogénèse en réorganisant les circuits entre les neurones et en modifiant l'expression de certains gènes codant les protéines neuronales. Ceci va alors modifier l'expression et la production de protéines neuronales. Certaines protéines exprimées initialement dans les tissus sains ne le sont plus après l'agression initiale. Au contraire, d'autres protéines initialement non exprimées dans les tissus sains vont alors être produites. Ces modifications sont en partie à l'origine de l'altération des circuits neuronaux responsable de la survenue de crises épileptiques.

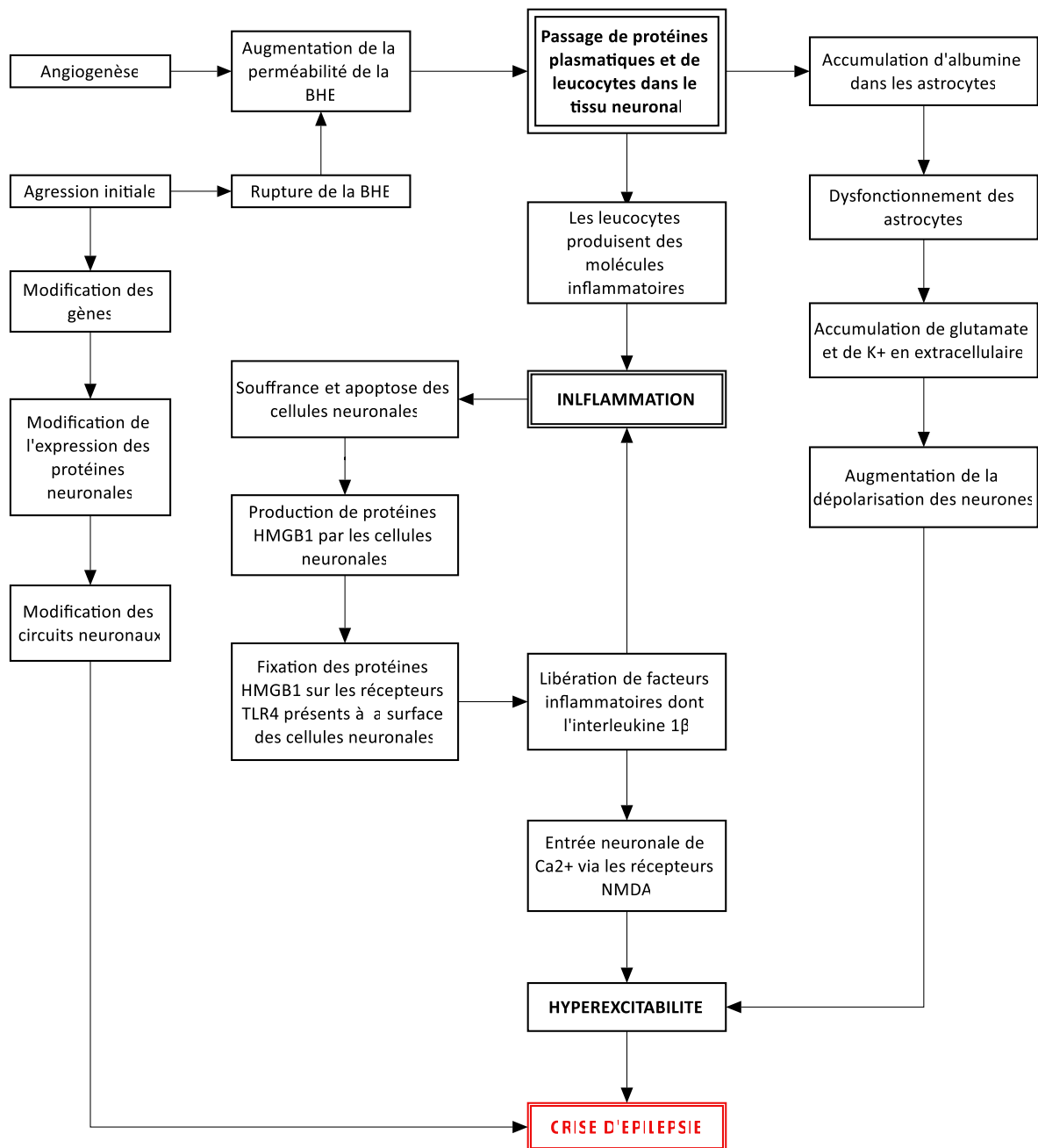


Figure 6: Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'épileptogénèse

Inspiré de « Bernard C. Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. La Presse Médicale. 1 mars 2011;40(3):256-64. » [13]

D. Classifications des épilepsies [14-15]

1. Généralités

On distingue deux classifications des épilepsies :

- Une classification par type de crise d'épilepsie,
- Une classification par syndrome épileptique.

Un syndrome épileptique correspond à un ensemble de symptômes communs que présente un ensemble de patients qui ont ce syndrome. Ces patients présentent tous des caractères cliniques communs relatifs à leur maladie, c'est-à-dire :

- Le même type de crise d'épilepsie ;
- La même évolution de leur maladie ;
- La même sensibilité aux principes actifs antiépileptiques : ce sont les mêmes principes actifs qui contrôlent le syndrome, les mêmes qui l'aggravent et les mêmes qui sont inefficaces.

2. Classification selon le type de crise d'épilepsie

a. Généralités

Nous distinguons trois types de crises d'épilepsie selon les régions du cerveau qui sont touchées (Figure 7) :

- **Les crises généralisées ;**
- **Les crises focales ou crises partielles ;**
- **Crises de type « inconnu »** : il s'agit de crises dont il n'est pas possible de déterminer si elles sont généralisées ou focales.

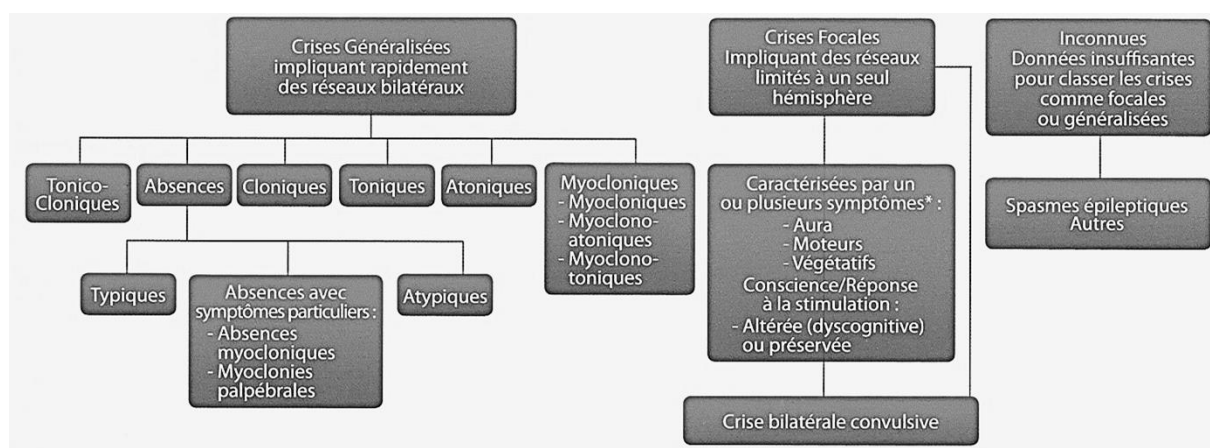


Figure 7: Classification des types de crises d'épilepsie
Proposée par la Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) en 2010 [14-15]

b. Les crises généralisées

Les crises généralisées impliquent au minimum deux zones du cortex situées chacune dans un hémisphère différent du cerveau. Elles découlent d'influx nerveux anormaux de réseaux de neurones diffus localisés dans les deux hémisphères du cerveau. Elles ne

touchent pas forcément tout le cortex en entier. On distingue plusieurs types de crises généralisées décrites dans le [Tableau I](#) qui suit :

Types de crises généralisées	Symptômes
Crises de type absences	<ul style="list-style-type: none"> - Brève suspension de la conscience du patient ; - Immobilisation du corps ; - Regard fixe avec éventuellement clignements des yeux ; - Éventuels automatismes.
Crises toniques	<ul style="list-style-type: none"> - Mouvements conjugués des yeux ; - Rotation de la tête ; - Mouvements asymétriques des membres ; - Attitude de défense.
Crises atoniques	Disparition du tonus musculaire pendant la crise souvent à l'origine d'une chute
Crises myocloniques	Secousses bilatérales synchrones et fulgurantes des membres supérieurs et inférieurs
Crises tonico-cloniques	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <u>Les 3 phases de la crise</u> <ul style="list-style-type: none"> - Première phase tonique avec des symptômes de crises tonique ; - Deuxième phase clonique avec des symptômes d'une crise myoclonique ; - Troisième phase de récupération postcritique où le patient s'endort. ❖ <u>Les symptômes associés à la crise</u> <ul style="list-style-type: none"> - Éventuellement cri au début de la crise ; - Chute causée par la perte du tonus musculaire ; - Arrêt respiratoire ; - Cyanose ; - Morsure de la langue ; - Perte d'urine et de selles.

Tableau I: Symptômes des différents types d'épilepsies généralisées

Inspiré de « Rohkamm R, Grosshans B. Tableaux. In: Atlas de poche de neurologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2016. p. 403-504. (Atlas de poche). » [\[16\]](#)

c. Les crises focales

Les crises focales se limitent à une zone du cortex située dans un seul des deux hémisphères du cerveau. Elles découlent d'influx nerveux d'un réseau de neurones plus ou moins localisé dans le cortex. On distingue deux types de crises focales :

- **Les crises focales simples** : elles ne s'accompagnent pas de troubles de la conscience.
- **Les crises focales complexes** : elles s'accompagnent de troubles de la conscience.

Certaines crises focales peuvent évoluer en crise généralisée : il s'agit d'une crise à début partiel secondairement généralisée. Les manifestations cliniques des crises focales sont liées à la zone du cortex touchée par la crise. Elles sont décrites dans le **Tableau II** suivant :

<p style="text-align: center;"><u>Crise du lobe frontal</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Mouvements de la tête, du bassin et des membres inférieurs ;- Automatismes : léchage et mouvement de langue, mâchonnements, déglutition, agitation, déambulation, coup de pied, rires et vocalises ;- Regard fixe, rires, vocalises, mutisme, masturbation, troubles de l'humeur ;- Symptômes d'absence qui surviennent généralement pendant la nuit, au cours du sommeil ;- Etat confusionnel bref une fois la crise terminée.
<p style="text-align: center;"><u>Crise du lobe temporal</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Nausées ;- Hallucinations olfactives et gustatives ;- Pensées obsessionnelles, fausses mémoires (impressions de « déjà vu ») ;- Automatismes oraux : léchage et mouvement de langue, mâchonnement ou déglutition- Sensation épigastrique ascendante ;- Dyspnées ;- Mictions impérieuses ;- Palpitations ;- Altération de la vue ;- Somnolence à la fin de la crise.
<p style="text-align: center;"><u>Crise du lobe pariétal</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Douleur ;- Symptômes sensitifs et/ou moteurs.
<p style="text-align: center;"><u>Crise du lobe occipital</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Hallucinations visuelles : scintillements, lumières vives ;- Cécité ;- Oscillopsie : altération de la vue dans laquelle les objets sont perçus comme animés de mouvements non réels ;- Augmentation du clignement des yeux.

Tableau II: Manifestations cliniques de chaque type de crise d'épilepsie focale

Inspiré de « Rohkamm R, Grosshans B. Tableaux. In: Atlas de poche de neurologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2016. p. 403-504. (Atlas de poche). » [\[16\]](#)

3. Classification des syndromes épileptiques

Cette classification des syndromes épileptiques tient compte des axes suivants (Figure 8) :

- Le type de crise : généralisées ou focales ;
- L'étiologie de l'épilepsie : génétique, structurelle/métabolique, inconnue ;
- L'âge du début de la survenue du syndrome ;
- Le syndrome électroclinique : même type de crise, mêmes symptômes intercritiques, mêmes caractéristiques d'électroencéphalogramme (EEG).

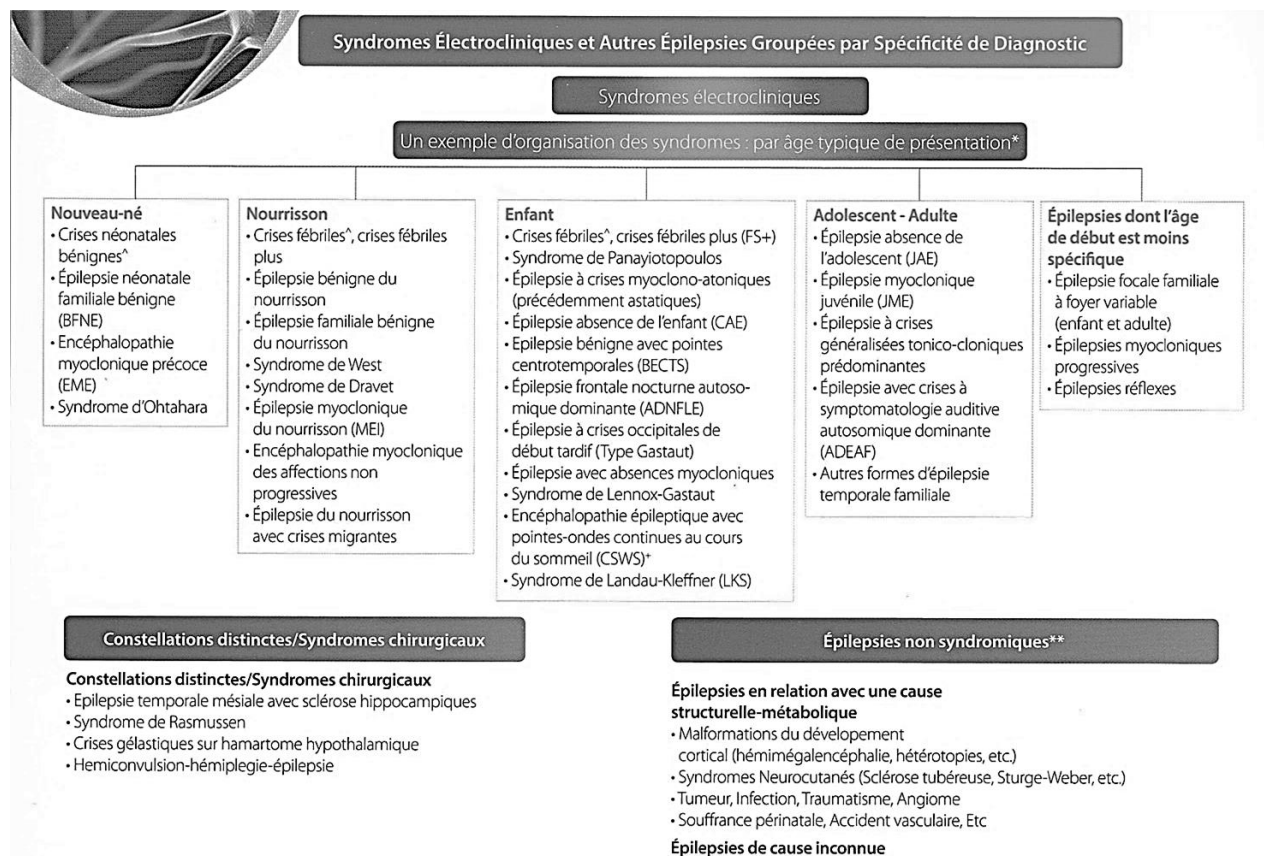


Figure 8: Classification des syndromes épileptiques

Proposée par la LFCE en 2010 [14-15]

E. Étiologies des épilepsies [8, 16, 17]

Les étiologies des épilepsies et des syndromes épileptiques sont multiples et variées. Ces derniers peuvent être la conséquence d'autres maladies. Nous pouvons alors comprendre que les épilepsies peuvent être à la fois des maladies à part entière, mais aussi des syndromes d'une autre maladie.

Les étiologies des épilepsies peuvent être classées en trois catégories :

- **Étiologies génétiques (idiopathiques)** : il s'agit d'épilepsies causées par une ou plusieurs anomalies génétiques plus ou moins démontrables.
- **Étiologies structurelles ou métaboliques (symptomatiques)** : il s'agit d'épilepsies causées soit par des lésions structurelles du cerveau soit par des troubles métaboliques.
- **Étiologies inconnues (cryptogéniques)** : il s'agit d'épilepsie dont il nous est impossible de démontrer si la cause est génétique, métabolique ou structurelle.

Certaines étiologies appartiennent à une seule de ces trois catégories tandis que d'autres peuvent appartenir à deux catégories en même temps.

Les causes des épilepsies sont les suivantes :

- **Maladies génétiques** : sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Dravet ;
- **Malformations corticales** ;
- **Lésions cérébrales** ;
- **Traumatismes crâniens** ;
- **Pathologies du système immunitaire** ;
- **Pathologies neurodégénératives** : maladie d'Alzheimer et autres démences ;
- **Infections du SNC** : hyperthermie, méningites et encéphalites bactériennes et virales, infections parasitaires (toxoplasmose, neurocysticercose, neuropaludisme) et maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
- **Tumeurs et métastases cérébrales** ;
- **Pathologies et troubles métaboliques** : troubles ioniques, encéphalopathies hépatiques et de l'insuffisance rénale, éclampsie, menstruations, carence en vitamine B9 ;
- **Pathologies vasculaires** : infarctus cérébral, hémorragie cérébrale, malformations de vaisseaux sanguins cérébraux ;
- **Intoxications** : consommation et/ou sevrage d'alcool, de drogues (notamment amphétamines et cocaïne) et de certains médicaments.

Les étiologies des épilepsies sont variables en fonction de l'âge de survenue de la maladie. Par exemple, quand l'épilepsie survient à l'âge adulte, les étiologies les plus incriminées sont les pathologies vasculaires, les maladies neurodégénératives, l'alcoolisme, ou encore l'abus de consommation de certains médicaments. Chez les nourrissons, les étiologies les plus incriminées sont les convulsions fébriles, les lésions cérébrales congénitales, les pathologies métaboliques ou les méningo-encéphalites.

F. Facteurs de risque de survenue des crises

1. Seuil épileptogène [8]

Le **seuil épileptogène** correspond au niveau de résistance auquel le cerveau lutte contre la propagation de décharges électriques à l'origine des crises d'épilepsie. Une fois ce seuil atteint, une crise d'épilepsie peut être déclenchée. Ce seuil épileptogène peut être abaissé par différents facteurs : médicaments, fatigue, jeûne, ...

Ce seuil est différent d'une personne à une autre. Chez le patient épileptique, il est anormalement bas. Cela signifie qu'en présence d'un facteur abaissant le seuil épileptogène, le patient fera une crise. Chez le sujet non-épileptique, le seuil est élevé. Cependant, en accumulant plusieurs facteurs abaissant ce seuil, ce seuil peut être abaissé et le patient peut faire une crise.

Les facteurs déclencheurs des crises d'épilepsie peuvent être séparés en deux catégories : les facteurs extrinsèques et intrinsèques.

2. Facteurs extrinsèques déclencheurs de crises [1,16]

- **Les stimulations lumineuses** : usage prolongé des écrans, jeux vidéo, lumières intermittentes. Les épilepsies dont les crises sont déclenchées par ces stimulations lumineuses sont les épilepsies photosensibles ;
- **Les stimulations sonores** : bruit, musique ;
- **La consommation de substances** : alcool, tabac, café, drogues, médicaments, ... ;
- **Le changement brutal de température** ;
- **Le rythme de vie** : fatigue, manque de sommeil, surmenage, changement d'heure ou de fuseau horaire.

3. Facteurs intrinsèques déclencheurs de crises [1,16]

- **Troubles psychiatriques et émotionnels** : joie intense, peur, anxiété, contrariété, énervement, deuil ;
- **Fièvre et hyperthermie corporelle** ;
- **Facteurs du métabolisme** : hypocalcémie, hypoglycémie ;
- **Facteurs endocriniens** : cycle menstruel.

G. Épilepsies pharmacorésistantes [18-19]

1. Épidémiologie

Les épilepsies pharmacorésistantes concernent environ **33 %** des patients épileptiques. Cette proportion a peu évolué ces dernières décennies malgré la mise sur le marché de nouveaux médicaments antiépileptiques (MAE) [18-20].

2. Définition

Selon la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie, une **épilepsie pharmaco-résistante** se définit ainsi depuis 2010 [21] :

Une **épilepsie** est dite **pharmacorésistante** lorsque les **crises d'épilepsie persistent** chez un patient malgré la **tentative d'au minimum 2 thérapies par molécule(s) antiépileptique(s)** (monothérapie ou polythérapie), **adaptées au syndrome épileptique**, administrées à **posologie efficace et bien tolérées** par le patient.

Cette définition répond à des critères précis. Le patient qui souffre d'épilepsie pharmacorésistante **continue de faire des crises malgré l'essai de deux thérapies médicamenteuses antiépileptiques distinctes**. Cela signifie que la tentative de ces 2 thérapies ne permet pas d'obtenir une absence totale et durable des crises d'épilepsie. De plus, il faut que les MAE de ces 2 thérapies aient été administrés à **posologie efficace, bien tolérés et correctement suivis** par le patient : cela lui demande alors une **bonne observance** de son traitement.

Les autorités ont choisi arbitrairement le chiffre de 2 thérapies médicamenteuses en échec pour parler d'épilepsie pharmacorésistante en raison des résultats de plusieurs études. Ces dernières ont démontré que la probabilité pour un patient de mettre fin à ses crises d'épilepsie diminue de façon exponentielle après l'échec de 2 essais de traitements sous MAE [22-23]. Ce choix de 2 tentatives de thérapies par MAE en échec permet de détecter plus rapidement les patients éligibles à la chirurgie des épilepsies.

Cependant, la définition d'épilepsie pharmacorésistante est basée sur des données épidémiologiques. Il ne faut pas oublier de prendre en compte des paramètres propres à chaque individu :

- Le type d'épilepsie ou de syndrome épileptique dont souffre le patient ;
- La tolérance de chaque patient pour un MAE donné ;
- La dose de MAE nécessaire pour constater l'efficacité de ce dernier.

De plus, cette définition permet uniquement de répondre à la question suivante : est-ce qu'après l'essai de 2 thérapies par MAE, le patient continue à faire des crises ou est-il libre de crises ? Effectivement, elle n'inclut pas la notion de handicap et de dégradation de la

qualité de vie que peuvent induire les crises (telles que la fréquence, l'intensité et/ou la sévérité des crises).

La pharmacorésistance est un phénomène dynamique. Effectivement, certains patients épileptiques subissent des fluctuations entre des périodes d'équilibre de leur maladie avec une absence de crise et des périodes de rechutes avec exacerbation des crises.

3. Pseudo-pharmacorésistances

Comme nous l'avons vu précédemment, le diagnostic d'une épilepsie pharmacorésistante répond à un ensemble de critères précis. Malheureusement, le diagnostic d'épilepsie pharmacorésistante est souvent surestimé à cause de confusions avec des épilepsies pseudo-pharmacorésistantes. Ces dernières sont liées aux phénomènes suivants :

- **Une erreur de diagnostic du syndrome épileptique ;**
- **Une mauvaise observance du traitement antiépileptique par le patient ;**
- **Un problème de dosage du traitement ;**
- **Des crises psychogènes non épileptiques** : elles représentent 25 % des épilepsies pseudo-pharmacorésistantes.

Lorsque le diagnostic du syndrome épileptique d'un patient est mal posé, le patient n'a donc pas de traitement antiépileptique adapté à sa maladie. Ce traitement peut être inefficace ou pire aggraver sa maladie elle-même. Par conséquent, le patient ne peut être considéré comme pharmacorésistant du fait que son traitement n'est pas adapté au syndrome dont il souffre.

Une absence de cessation des crises peut découler d'une mauvaise observance des MAE. Cela se traduit par des oublis intentionnels ou non de prises de ces MAE. Les oublis de prises intentionnels sont motivés soit parce que le MAE induit de lourds **effets indésirables** (EI) soit parce que le patient arrête de lui-même son traitement de façon prématurée en pensant être définitivement rétabli.

Des doses insuffisantes de MAE administrées peuvent être secondaires à la présence d'interactions médicamenteuses (IM) ou une mauvaise utilisation du MAE par le patient.

Les crises psychogènes non épileptiques sont très fréquentes mais encore assez méconnues. Leurs symptômes cliniques sont très ressemblants à ceux des crises épileptiques. Il est donc fréquent de confondre les deux. Ce qui va différencier les deux est le phénomène électrique qui se produit dans le cerveau détectable par électroencéphalogramme (EEG). De plus, si le patient se mord la langue durant sa crise psychogène, la morsure se situera au niveau de la pointe de la langue, contrastant avec la morsure latérale de la langue lors d'une crise d'épilepsie. Lors d'une crise psychogène, le patient n'est pas inconscient, mais il ne réagit pas aux stimuli extérieurs et aux stimuli

douloureux. En moyenne, la durée de la crise psychogène non épileptique est nettement plus longue que celle de la crise épileptique. [18, 24, 25]

Dans tous les cas décrits précédemment, nous ne parlons pas d'épilepsies pharmacorésistantes compte tenu de la définition de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie.

4. Mécanismes des épilepsies pharmacorésistantes

Les mécanismes moléculaires expliquant les phénomènes d'épilepsies pharmacorésistantes sont encore mal connus. Mais quelques théories décrites ci-dessous ont été établies :

- **Mutations des cibles thérapeutiques des MAE** : elles induiraient une diminution de la réponse des patients aux MAE. Mais cette théorie reste peu probable étant donné que beaucoup de MAE possèdent en même temps plusieurs cibles thérapeutiques différentes.
- **Surexpression au niveau de la BHE des transporteurs d'efflux de MAE** : ce phénomène limiterait la pénétration des MAE au niveau du SNC, induisant alors leur sous-dosage. Parmi les transporteurs d'efflux existant, le plus connu reste la glycoprotéine-P (P-gp). Pour l'instant, seuls les MAE suivants sont connus comme substrats de la P-gp : phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine, oxcarbazépine et felbamate.
- **La gravité de la maladie épileptique** : relative à une fréquence élevée des crises.

5. Facteurs de risque de développement d'épilepsies pharmacorésistantes

Les facteurs de risque d'évolution d'une épilepsie en pharmacorésistance sont les suivants [18, 19, 26, 27] :

- **Age de début de la maladie inférieur à 1 an** ;
- La présence **d'antécédents familiaux d'épilepsies** ;
- La présence **d'antécédents de convulsions fébriles** ;
- La présence de certains **types de lésions cérébrales** responsables des crises : les taux de pharmacorésistances sont particulièrement élevés pour les épilepsies secondaires à des lésions touchant le lobe temporal et à une sclérose hippocampique [28] ;
- **Le type de crise d'épilepsie** : les risques de pharmacorésistances sont plus élevés pour les crises partielles que pour les crises généralisées [28] ;
- **Une fréquence élevée des crises** ;
- La présence de **comorbidités psychiatriques** ;

- La présence **d'anomalies neuropsychologiques** : retard psychomoteur, retard mental, syndrome pyramidal, troubles du langage, du comportement et de l'attention ;
- **Le retard de mise en route d'un traitement antiépileptique.**

Ces facteurs de risque décrits ci-dessus permettent de gagner du temps dans la mise en place du traitement le mieux adapté pour un patient épileptique donné.

H. Complications et évolutions des épilepsies

1. Facteurs pronostiques des épilepsies [16]

Le **Tableau III** ci-dessous répertorie les différents facteurs pronostiques favorables ou non des épilepsies.

Facteurs pronostiques favorables	Facteurs pronostiques défavorables
Le patient souffre d'un seul type de crise	Le patient souffre de plusieurs types de crises
Pas de symptôme neurologique entre chaque crise	Présence de symptômes neurologiques entre chaque crise
Début de la maladie tard dans la vie	Début de la maladie tôt dans la vie
Crises secondaires à une pathologie curable	Crises spontanées, non secondaires à une pathologie curable
Crises de courte durée	Crises de longue durée voire état de mal épileptique
Crises peu fréquentes	Crises fréquentes
Épilepsie bien contrôlée par un traitement médicamenteux	Épilepsie pharmacorésistante

Tableau III: Facteurs pronostiques des épilepsies

Inspiré de « Rohkamm R, Grosshans B. Tableaux. In: Atlas de poche de neurologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2016. p. 403-504. (Atlas de poche). » [16]

2. Troubles et maladies associées aux épilepsies [18, 29]

Les épilepsies peuvent s'accompagner d'autres troubles et maladies pouvant être invalidants pour le patient. Mais il est difficile de déterminer la cause de leur survenue. Ces troubles peuvent provenir soit de la maladie épileptique en elle-même, soit de son étiologie, soit de son vécu par le patient ou encore des EI des MAE.

a. Les troubles cognitifs

Chez un patient épileptique, les troubles de la cognition peuvent atteindre différents degrés : l'attention, le langage, la mémoire, la gestuelle, les émotions, les fonctions exécutives, le raisonnement ou encore les capacités visio-spatiales. Par conséquent, les dysfonctionnements cognitifs dont peuvent souffrir les patients épileptiques peuvent leur induire de lourdes répercussions à différents niveaux : dans la vie sociale, la vie professionnelle ou la vie scolaire.

b. Les troubles du sommeil

Les maladies épileptiques sont connues pour modifier le rythme circadien et le sommeil du patient. Ces troubles seraient liés au fait que les taux en mélatonine sont particulièrement bas chez les patients épileptiques par rapport aux patients témoins, causant alors des modifications de l'architecture du sommeil. En contrepartie, ces troubles du sommeil peuvent aggraver la maladie et les crises épileptiques.

c. Stigmatisation

Très présente chez les patients épileptiques, cette stigmatisation peut se manifester des façons suivantes :

- Perte du sentiment de continuité de l'existence et de la notion du temps liée aux absences et aux pertes de conscience engendrées par les crises ;
- Peur de survenue d'une crise dans des situations importantes ou dangereuses ;
- Peur du regard d'autrui ;
- Peur des conséquences sociales de la maladie : exclusion scolaire, sociale ou professionnelle ;
- Sentiment de honte et de culpabilité.

d. Troubles psychiatriques

❖ Épidémiologie

Les patients épileptiques présentent des comorbidités psychiatriques 2 à 3 fois plus fréquentes que dans la population générale. Ceux présentant une pharmacorésistance sont les plus touchés : un tiers d'entre eux présente des troubles psychiatriques.

❖ Description des troubles psychiatriques associés aux épilepsies

Des études ont constaté un caractère bidirectionnel entre les maladies épileptiques et certains troubles psychiatriques [29]. Cela signifie que l'existence de troubles psychiatriques augmente les risques de survenue d'une épilepsie et qu'inversement l'existence d'une épilepsie augmente les risques de survenue de troubles psychiatriques. Donc, nous pourrions penser que ces deux affections ne sont pas totalement indépendantes et qu'elles aient toutes deux des bases neurobiologiques communes.

Pour pallier ceux-ci, une prise en charge adaptée et une surveillance attentive du patient est nécessaire. Des échelles de dépistage ont été développées pour permettre d'identifier les patients qui en souffrent et de les adresser vers une prise en charge psychiatrique adaptée.

Les troubles psychiatriques associés aux épilepsies peuvent être de plusieurs ordres : anxiété, dépression, troubles de l'humeur, psychoses ou encore idées suicidaires.

❖ Les troubles de l'humeur et la dépression

Un quart de tous les patients épileptiques confondus et la moitié de ceux atteints d'épilepsies pharmacorésistantes souffrent de dépression caractérisée.

Les patients souffrant d'emblée de troubles de l'humeur et nouvellement diagnostiqués pour une épilepsie présentent plus de difficultés à contrôler leurs crises. De plus, ils sont plus sensibles aux EI des MAE, les obligeant alors à changer fréquemment de traitement.

Chez la moitié des patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante, il a été observé à la fin des crises d'épilepsie la survenue fréquente de symptômes dépressifs transitoires d'une durée de 24-48h pouvant se manifester par des idées suicidaires. Cette situation augmente considérablement les risques de passage à l'acte.

Environ 10 % des troubles de l'humeur chez l'épileptique sont d'origine iatrogène. Effectivement, certains troubles de l'humeur chez le patient épileptique sont directement liés aux EI des MAE. Toutefois, d'autres MAE possèdent des propriétés stabilisatrices de l'humeur. L'arrêt de ces médicaments peut donc provoquer le développement de troubles de l'humeur chez ces patients.

❖ Les troubles anxieux

Les troubles anxieux touchent globalement 20 % des patients épileptiques, mais ce nombre est très hétérogène selon la façon dont ces troubles sont diagnostiqués. Ces troubles anxieux sont souvent comorbides avec les troubles de l'humeur.

❖ Les troubles psychotiques

Le risque de développement de troubles psychotiques chez les patients épileptiques est multiplié par 8 par rapport à la population générale.

Nous pouvons distinguer 3 types d'épisodes psychotiques retrouvés chez les patients épileptiques :

- Les psychoses ictales : elles correspondent à des symptômes de la crise épileptique elle-même.
- Les psychoses postictales : elles se déroulent une fois que le patient a pleinement repris conscience une fois la crise d'épilepsie terminée.
- Les psychoses interictales : ces épisodes psychotiques sont liés à l'existence de la maladie épileptique mais leur survenue n'a aucun lien avec le déclenchement des crises.

❖ Troubles addictifs

Le risque de développement de troubles de l'addiction chez un patient épileptique présentant des comorbidités psychiatriques est bien plus élevé que celui de la population générale :

- La prévalence de l'abus d'alcool est de 8,6 % chez ces patients épileptiques contre 2% dans la population générale.
- La prévalence de l'abus d'autres substances addictogènes est de 6,4 % chez ces patients épileptiques contre 1,3 % dans la population générale.

Pour cette même population de patients épileptiques, le risque de décès prématuré consécutif à l'abus de substances toxiques est multiplié par 22 par rapport à la population générale.

3. Décès liés à l'épilepsie [30-31]

En 2010, un réseau de surveillance des décès liés aux épilepsies a été mis en place à la demande des familles de patients épileptiques : le Réseau Sentinelle Mortalité Épilepsie (RSME). L'objectif de ce réseau est de recueillir les causes et les circonstances exactes des décès liés aux épilepsies en France afin d'identifier ceux qui peuvent être évitables et renforcer les mesures de prévention.

Selon le recensement du RSME réalisé de Janvier 2010 à Janvier 2015, les causes de décès liés aux épilepsies sont les suivantes :

- **Accidents** : dont les chutes, les blessures et les brûlures ;
- **Mort soudaine inattendue dans les épilepsies** connue sous le nom de **SUDEP** (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) : il s'agit d'un décès soudain d'un patient épileptique dont la cause est inexpliquée et pour lequel un lien avec la survenue d'une crise est envisagé ;
- **Etats de mal épileptique** ;
- **Noyades** ;
- **Suicides** ;
- **Autres** : fausses routes, pneumopathies d'inhalation, tachycardies ventriculaires.

Certaines études disent que l'incidence des SUDEP est estimée à 1,2 pour 1000 personnes-années chez l'adulte et de 0,22 pour 1000 chez l'enfant. Mais d'autres affirment qu'elle serait égale entre la population adulte et la population pédiatrique. Les SUDEP seraient responsables de 40 % des décès chez le groupe de patients comprenant ceux présentant une épilepsie pharmacorésistante et ceux candidats à une chirurgie. Les facteurs de risque connus de survenue des SUDEP sont les suivants :

- Les crises tonico-cloniques généralisées ;
- Les crises nocturnes ;
- La mauvaise adhésion au traitement antiépileptique, des doses sous-thérapeutiques ou l'absence de traitement.

Le risque de suicide chez les patients épileptiques est 3 fois plus élevé que dans la population générale. Ce risque présente un taux maximal dans les situations suivantes :

- Dans les 6 mois qui suivent l'annonce du diagnostic d'une épilepsie chez un patient présentant d'emblée des troubles psychiatriques : ce risque est multiplié par 29 par rapport à la population générale ;
- Dans l'année qui suit la chirurgie de l'épilepsie : ce risque est multiplié par 25 par rapport à la population générale ;
- Chez les patients épileptiques souffrant d'épisodes psychotiques ou dépressifs inter-ictaux ;
- L'âge du début de la maladie inférieur à 18 ans [\[29\]](#).

I. Conclusion sur les épilepsies

Les épilepsies sont des maladies neurologiques chroniques complexes pouvant se présenter sous différents aspects : différentes symptomatologies et des degrés de gravité variables. Les épilepsies pharmacorésistantes sont celles qui présentent le plus de risques de complications dans plusieurs domaines. Il est donc nécessaire pour ces patients de les prendre en charge non seulement en traitant la maladie épileptique en elle-même, mais aussi en contrôlant les facteurs de risque et les comorbidités associées.

II. Prise en charge thérapeutique des épilepsies pharmacorésistantes

A. Stratégie de prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes [32-33]

Le but primordial de la prise en charge des patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante est d'améliorer leur qualité de vie. Cela signifie que les thérapies prescrites à ces patients doivent contrôler au mieux leur maladie et les comorbidités associées tout en limitant la survenue d'EI. Par conséquent, la prise en charge globale de ces patients fait intervenir plusieurs professionnels exerçant dans différents domaines : médecins neurologues, pédiatres, généralistes, psychiatres et médecin du travail, pharmaciens, psychologues, infirmiers et assistants sociaux.

Pour contrôler les crises d'épilepsie, il est important de supprimer dans la mesure du possible tous les facteurs identifiés comme déclenchant les crises. Si cette mesure s'avère impossible ou insuffisante, un traitement médicamenteux antiépileptique (MAE) pourra alors être mis en place. Toutefois, la mise en place d'un traitement sous MAE nécessite que le diagnostic de l'épilepsie ait été correctement posé. Pour cela, il faut que le patient ait fait au minimum deux crises isolées et que le neurologue identifie au mieux le type d'épilepsie dont le patient souffre. La durée qui sépare les premières crises d'épilepsie du patient de la mise en place d'un traitement antiépileptique adapté joue un rôle primordial dans le contrôle de la maladie. Plus cette durée est élevée, plus le risque que ce patient développe une épilepsie pharmacorésistante est grande [18].

L'instauration d'un traitement sous MAE commence toujours par une monothérapie. Celle-ci est mise en route progressivement par palier de doses croissantes jusqu'à obtention d'une posologie d'entretien propre pour chaque patient. Cette posologie d'entretien correspond à la dose minimale de MAE efficace permettant d'obtenir un taux minimum de survenue des crises voire leur disparition. Si cette première monothérapie ne fonctionne pas, le neurologue a le choix entre deux possibilités selon le profil de son patient : il peut instaurer soit une deuxième monothérapie soit une bithérapie précoce. Si une seconde monothérapie ne fonctionne pas, il est envisageable d'essayer une bithérapie. Le cas échéant, il est possible de proposer au patient d'autres polythérapies pouvant aller jusqu'à 5 MAE différents (Figure 9).

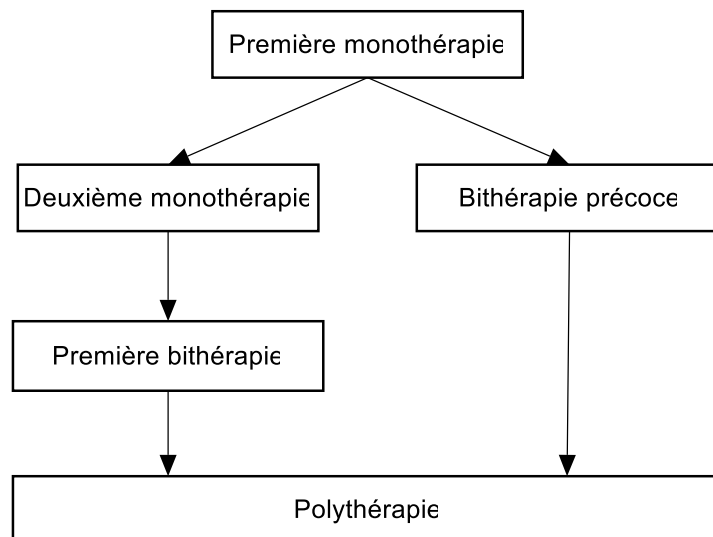


Figure 9: Organigramme présentant la stratégie thérapeutique sous MAE

Inspiré de « Bianchi V, El Anbassi S. Antiépileptiques. In: Médicaments. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. p. 15-21. (Prépa pharma). » [32] et de « Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. Antiépileptiques (anticonvulsivants). In: Le guide pharmaco clinique. Rueil-Malmaison: Le Moniteur des pharmacies - Wolters Kluwer France; 2009. p. 789 816. » [33]

La décision du moment de l'instauration d'une bi- ou d'une polythérapie doit tenir compte de la réponse de chaque patient au traitement, de la fréquence de ses crises et du syndrome épileptique dont il souffre.

En ce qui concerne les épilepsies pharmacorésistantes, le patient n'est pas libre de crise malgré la mise en place d'un traitement par MAE. Cependant, celui-ci peut plus ou moins rester bénéfique s'il permet au patient de diminuer la fréquence de ses crises. Néanmoins, il est important de toujours mesurer le rapport bénéfice/risque dans l'instauration d'une thérapie donnée chez un patient épileptique pharmacorésistant. Même si le patient n'est pas totalement libre de crise, une thérapie qui permet une rémission transitoire de sa maladie mérite d'être poursuivie. Effectivement, ces quelques bénéfices permettent de diminuer les risques d'accidents ou de décès liés à l'épilepsie.

Enfin, après échec d'au minimum deux thérapies sous MAE bien conduites et bien tolérées, le neurologue doit évaluer l'éligibilité de son patient vis-à-vis de thérapies non médicamenteuses en particulier la neurochirurgie curatrice, la stimulation du nerf vague (SNV) et le régime cétogène. Cependant, tous les patients ne sont pas forcément éligibles à ces types de thérapies. De plus, ces thérapies non médicamenteuses nécessitent en parallèle la poursuite d'un traitement adapté sous MAE.

B. Les traitements médicamenteux antiépileptiques (MAE)

1. Comment choisir le(s) MAE pour chaque patient ?

Pour choisir le(s) médicament(s) antiépileptique(s) (MAE) le(s) mieux approprié(s) pour un patient donné, les médecins neurologues utilisent la stratégie **SAGE.COM**. Cette stratégie est un algorithme qui les aide à choisir le(s) MAE à prescrire en tenant compte des facteurs relatifs au patient décrits ci-dessous :

- Son **Syndrome** épileptique : par exemple, pour traiter les épilepsies généralisées, les MAE à large spectre seront préférés aux MAE à spectre étroit ;
- Son **Age** : pour les enfants, les médecins évitent de prescrire des MAE donnant des EI cognitifs. Pour les sujets âgés, ils choisissent des molécules n'ayant aucun impact sur l'état de leurs reins et/ou de leur foie ;
- Son **Genre** : par exemple, pour les jeunes femmes en âge de procréer, les médecins évitent de prescrire des MAE inducteurs enzymatiques pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. De plus, ils évitent de leur prescrire des MAE tératogènes ;
- L'**Étiologie** de sa maladie : certaines étiologies sont plus sujettes à des pharmacorésistances ;
- Ses **Comorbidités** : certains MAE sont contre-indiqués (CI) avec certaines maladies et certains antécédents [15].

Une polythérapie de MAE est dite « rationnelle » si elle se compose de molécules ayant chacune des mécanismes d'action différents. Son objectif est donc d'optimiser son efficacité thérapeutique par complémentarité des mécanismes d'action des molécules qui la composent afin de potentialiser l'effet thérapeutique antiépileptique tout en minimisant la survenue d'EI. Le but est d'obtenir au mieux une association synergique de MAE tout en évitant les associations antagonistes et additives. Effectivement, les associations de MAE antagonistes annulent l'effet thérapeutique souhaité tandis que les associations additives augmentent les risques de survenues d'EI. [18]

2. Classification pharmacologique des MAE [32-33]

Les MAE sont classées en 2 générations (**Tableau IV**) : celles de première génération sont les plus anciennes et celles de deuxième génération sont les plus récentes.

MAE de première génération	MAE de deuxième génération
Molécules antiépileptiques (MAE)	
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Barbituriques</u> : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Phénobarbital : GARDENAL® et ALEPSAL® ➤ Primidone : MYSOLINE® • <u>Hydantoïnes</u> : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Phénytoïne : DI-HYDAN® et DILANTIN® ➤ Fosphénytoïne : PRO-DILANTIN® • Carbamazépine : TEGRETOL® • Ethosuximide : ZARONTIN® • Valproate : DEPAKINE® • <u>Benzodiazépines</u> : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diazépam : VALIUM® ➤ Clonazépam : RIVOTRIL® ➤ Clobazam : URBANYL® ➤ Midazolam : BUCCOLAM® 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigabatrin : SABRIL® • Felbamate : TALOXIA® • Gabapentine : NEURONTIN® • Lamotrigine : LAMICTAL® • Tiagabine : GABITRIL® • Topiramate : EPITOMAX® • Oxcarbazépine : TRILEPTAL® • Lévétiracétam : KEPPRA® • Prégabaline : LYRICA® • Zonisamide : ZONEGRAN® • Stiripentol : DIACOMIT® • Rifunamide : INOVELON® • Lacosamide : VIMPAT® • Eslicarbazépine : ZEBINIX® • Pérampanel : FYCOMPA® • Brivaracétam : BRIVIACT®
Pharmacocinétique	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Absorption variable ➤ Forte liaison aux protéines plasmatiques ➤ Demi-vie d'élimination longue ➤ Fort métabolisme hépatique, parfois saturable ➤ Beaucoup de MAE forts inducteurs enzymatiques sauf le valproate qui est un inhibiteur enzymatique ➤ Beaucoup de MAE auto-inducteurs de leur propre métabolisme 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Molécules lipophiles ayant une bonne absorption ➤ Faible liaison aux protéines plasmatiques ➤ Demi-vie d'élimination courte ➤ Pas de métabolisme hépatique ➤ Peu de MAE inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, sauf quelques exceptions
Nombreuses interactions médicamenteuses (IM)	Peu d'interactions médicamenteuses (IM)
Beaucoup de MAE à marge thérapeutique étroite Nécessitant une surveillance régulière de leurs concentrations plasmatiques	Peu de MAE à marge thérapeutique étroite Ne nécessitant pas une surveillance de leurs concentrations plasmatiques
Beaucoup d'effets indésirables (EI)	Moins d'effets indésirables (EI)

Tableau IV: Classification pharmacologiques des MAE

Inspiré de « Bianchi V, El Anbassi S. Antiépileptiques. In: Médicaments. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. p. 15-21. (Prépa pharma). » [\[32\]](#)

3. Mécanismes d'action [10, 32-61]

a. Généralités

Les MAE ciblent les processus physiopathologiques à l'origine du déclenchement des crises. Ils agissent notamment par les mécanismes décrits ci-dessous :

- La diminution de la neurotransmission glutamatergique excitatrice ;
- Le renforcement de la neurotransmission GABAergique inhibitrice ;
- Le contrôle de l'excitabilité des neurones et des potentiels d'action en modulant l'activité des canaux Na^+ VOC et Ca^{2+} VOC de type T ;
- La diminution de la libération de grandes quantités de NT en modulant l'activité des protéines des vésicules intraneuronales (SV2A) les contenant et celle des canaux Ca^{2+} VOC à haut seuil d'activation.

Les canaux K^+ VOC constituent aussi des cibles thérapeutiques potentielles. Mais il n'existe actuellement plus aucun MAE les ciblant.

Un même MAE peut posséder en même temps plusieurs mécanismes d'action, ce qui est très intéressant pour une potentialisation de l'effet antiépileptique. Les différents mécanismes d'action de chaque MAE figurent dans le [Tableau V](#) ci-dessous.

MAE	Blocage canaux Na ⁺ VOC	Augmentation transmission GABAergique	Inhibition canaux Ca ²⁺ VOC	Diminution transmission glutamatergique	Autre(s) mécanisme(s) d'action
<u>Hydantoïne</u> Phénytoïne Fosphénytoïne	✓	✓			
Carbamazépine	✓				
Valproate	✓	✓	✓		
<u>Barbituriques</u> Phénobarbital Primidone		✓	✓		
<u>Benzodiazépines</u> Clonazépam Clobazam Diazépam		✓			
Ethosuximide			✓		
Lamotrigine	✓		✓		
Oxcarbazépine	✓				
Topiramate	✓	✓		✓	
Felbamate	✓	✓		✓	
Vigabatrin		✓			
Tiagabine		✓			
Gabapentine		✓	✓		
Lévétiracétam			✓		✓
Zonisamide	✓	✓	✓		
Prégabaline			✓		
Stiripentol		✓			
Lacosamide	✓				✓
Rifunamide	✓				
Eslicarbazépine	✓				
Pérampanel				✓	
Brivaracétam					✓

Tableau V: Mécanisme(s) d'action des MAE

Inspiré de « Bianchi V, El Anbassi S. Antiépileptiques. In: Médicaments. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. p. 15-21. (Prépa pharma). » [\[32\]](#)

b. Inactivation des canaux Na^+ VOC pré-synaptiques

Les MAE qui inactivent ces canaux Na^+ VOC prolongent la durée de leur inactivation et ralentissent leur vitesse de récupération. Ils leur permettent donc de rester fermés et empêchent l'entrée de Na^+ dans les neurones excitateurs présynaptiques. Ils diminuent la capacité des canaux Na^+ VOC à générer des trains de potentiels d'action à l'origine des crises. Ce mécanisme d'action est très intéressant, car il permet de bloquer les canaux Na^+ VOC de façon proportionnelle au niveau de leur sollicitation. Cela signifie que plus ces canaux Na^+ VOC sont sollicités, plus ils seront bloqués par ces MAE. Ces derniers donneront donc des effets thérapeutiques chez les patients épileptiques et non chez le sujet sain. Ils permettent donc de contrôler les décharges neuronales excessives sans affecter les décharges normales.

Certains de ces MAE inactivent de façon lente les canaux Na^+ VOC. Cela signifie que ces molécules bloquent tardivement ces canaux. Ils permettent donc de contrôler les décharges neuronales intenses et prolongées dans le temps.

c. Inhibition des canaux Ca^{2+} VOC

Les MAE bloquant les canaux Ca^{2+} à haut seuil d'activation pré-synaptiques vont alors bloquer toute la mécanistique moléculaire qui aboutit à l'exocytose massive de NT excitateurs contenus dans les vésicules intraneuronales.

Les MAE qui bloquent les canaux Ca^{2+} de type T vont alors empêcher la production de potentiels d'action au niveau du thalamus. Ils sont notamment indiqués dans les épilepsies de type absences.

d. Diminution des neurotransmissions glutamatergiques excitatrices

Les MAE induisant une diminution des neurotransmissions glutamatergiques excitatrices sont des antagonistes de l'un des récepteurs ionotropiques post-synaptiques au glutamate, c'est-à-dire les récepteurs NMDA, AMPA et kaïnate.

e. Augmentation de la neurotransmission GABAergique inhibitrice

Les MAE augmentant la neurotransmission GABAergique agissent de 2 façons différentes :

- Soit ils augmentent la concentration de GABA dans la fente synaptique ;
- Soit ils agissent directement sur le récepteur GABA-A.

Les MAE qui augmentent la concentration de GABA dans la fente synaptique peuvent agir de 4 façons différentes :

- Soit ils stimulent l'action de GAD pour augmenter la synthèse de GABA ;
- Soit ils inhibent la recapture du GABA en inhibant directement le GAT-1 ou en bloquant la synthèse de ce dernier ;
- Soit ils inhibent l'activité de la GABA_t ;
- Soit ils inhibent l'activité de la SSADH.

Les MAE qui agissent directement sur le récepteur GABA-A peuvent se fixer en tant qu'agoniste sur deux cibles distinctes :

- Soit ils sont agonistes directs du récepteur GABA-A : ils augmentent la fréquence et la durée d'ouverture du canal Cl⁻ ;
- Soit ils sont agonistes des sites modulateurs de ce récepteur : ils augmentent la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻ induite par le GABA.

f. Autres mécanismes d'action

Le lévétiracétam et le brivaracétam induisent une action anti-épileptique en se fixant sur la protéine SV2A. Il s'agit d'une protéine située dans les membranes des vésicules intraneuronales. En se fixant sur cette protéine, le lévétiracétam et le brivaracétam diminuent l'exocytose des NT excitateurs dans la fente synaptique et par conséquent l'excitation neuronale.

Le lacosamide induit une action anti-épileptique encore mal connue en se fixant sur la protéine CRMP-2. Cette protéine est impliquée dans la croissance des axones des neurones.

4. Interactions médicamenteuses (IM) [62]

a. Généralités

Les MAE interagissent avec beaucoup de médicaments. Dans la majorité des cas, ces interactions médicamenteuses (IM) sont secondaires aux propriétés des MAE vis-à-vis du métabolisme hépatique. Effectivement, certains sont inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques tandis que d'autres peuvent être métabolisés par le foie ([Tableau VI](#)) :

- Les MAE inducteurs enzymatiques sont responsables de sous-dosages et donc de la diminution de l'efficacité de médicaments métabolisés par le foie.
- Les MAE inhibiteurs enzymatiques sont responsables de surdosages et donc de l'augmentation de la toxicité de médicaments métabolisés par le foie.
- Les MAE métabolisés par le foie peuvent se retrouver en sous-dosage en présence d'inducteurs enzymatiques ou bien en surdosage en présence d'inhibiteurs enzymatiques.

Le [Tableau VI](#) ci-dessous répertorie les propriétés connues des MAE sur le métabolisme hépatique. Les MAE écrits en rouge sont des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du métabolisme hépatique.

MAE inducteurs enzymatiques	MAE métabolisés par le foie
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Carbamazépine : elle-même auto-inductrice enzymatique ➤ Phénytoïne ➤ Fosphénytoïne ➤ Phénobarbital ➤ Primidone ➤ Topiramate ➤ Oxcarbazépine ➤ Eslicarbazépine (CYP3A4) ➤ Rufinamide 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Benzodiazépines ➤ Brivaracétam (CYP2C19) ➤ Carbamazépine : métabolisée en époxyde toxique ➤ Clonazépam ➤ Eslicarbazépine ➤ Felbamate ➤ Fosphénytoïne ➤ Lamotrigine ➤ Oxcarbazépine ➤ Pérampantel ➤ Phénobarbital ➤ Phénytoïne ➤ Primidone ➤ Stiripentol ➤ Tiagabine ➤ Topiramate ➤ Valproate
MAE inhibiteurs enzymatiques	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Valproate ➤ Stiripentol ➤ Eslicarbazépine (CYP2C19) ➤ Felbamate 	

Tableau VI: MAE inducteurs et inhibiteurs enzymatiques et ceux métabolisés par le foie
 Inspiré de « Bianchi V, El Anbassi S. Antiépileptiques. In: Médicaments. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. p. 15-21. (Prépa pharma). » [\[32\]](#)

b. IM des MAE entre eux

Dans la prise en charge médicamenteuse des épilepsies pharmacorésistantes, il peut arriver que les patients suivent des polythérapies de MAE, augmentant alors les risques de survenues d'IM entre les différents MAE prescrits aux patients.

Compte-tenu du [Tableau VI](#), beaucoup de MAE interagissent entre eux via leur impact sur le métabolisme hépatique. Cependant, beaucoup d'autres IM avec des MAE induisant des sur- ou sous-dosages en médicaments ont été constatées lors d'études sans réellement comprendre les mécanismes mis en jeu.

Dans tous les cas d'IM avec l'un des médicaments présents dans le [Tableau VI](#), il est souvent nécessaire de réaliser des dosages plasmatiques de ces médicaments voire aussi des adaptations de posologies dont le but est d'optimiser la balance bénéfices/risques des différents traitements du patient.

L'association entre MAE la plus délicate à gérer reste celle entre la lamotrigine et le valproate. Effectivement, le valproate augmente les taux plasmatiques en lamotrigine en diminuant son métabolisme hépatique. Par conséquent, cette association augmente les risques de survenue de réactions cutanées graves de type syndromes de Lyell. Si cette

association s'avère nécessaire, l'introduction de la lamotrigine doit être réalisée par paliers progressifs de doses avec une surveillance clinique étroite du patient.

Toutefois, d'autres IM entre MAE sont indépendantes du métabolisme hépatique :

- En cas de surdosage, les benzodiazépines associées aux hydantoïnes peuvent induire une dépression respiratoire fatale pour le patient du fait de leurs propriétés dépressives du SNC.
- Le valproate associé aux hydantoïnes, aux barbituriques, au topiramate ou au zonisamide augmente significativement les risques de survenue d'encéphalopathies par hyperammoniémie.

c. IM des MAE avec d'autres médicaments

Les MAE peuvent interagir avec beaucoup d'autres médicaments non antiépileptiques. Nous avons énuméré dans le [Tableau VII](#) ci-dessous une liste des principales IM déconseillées (AD) ou contre-indiquées (CI) entre les MAE et d'autres médicaments couramment délivrés en officine. Mais il existe encore beaucoup d'autres IM, non énumérées, nécessitant des précautions d'emploi dont des médicaments pouvant être prescrits contre des comorbidités relatives aux épilepsies (dépression, troubles psychiatriques, ...).

MAE	Autres médicaments	Niveau IM	Mécanisme et commentaires
<u>Puissants inducteurs enzymatiques</u> Phénobarbital Primidone Phénytoïne Fosphénytoïne Carbamazépine	Anti-coagulants oraux	AD	Diminution des taux plasmatiques et donc l'efficacité des médicaments métabolisés par le foie
	Aprépitant	AD	
	Bosentan	AD	
	Cobicistat	CI	
	Fentanyl	AD	
	Inhibiteurs de la 5-alpha réductase	AD	
	Inhibiteurs de protéase	AD	
	Inhibiteurs de la tyrosine kinase	AD	
	Lédispasvir	CI	
	Quétiapine	AD	
	Ticagrelor	AD	
	Voriconazole	CI	
Tous les MAE inducteurs enzymatiques	Contraceptifs oestroprogestatifs, progestatifs et pilule du lendemain	AD	Diminution des taux plasmatiques et donc de l'efficacité des contraceptifs. Préférer une autre méthode contraceptive (dispositifs intra-utérins, préservatifs, ...)

MAE	Autres médicaments	Niveau IM	Mécanisme et commentaires
MAE sédatifs	Alcool	AD	Majoration de l'effet sédatif et altération de la vigilance
	Oxybate de sodium	AD	Risque de dépression respiratoire et altération de la vigilance
Carbamazépine	Clozapine	AD	Augmentation des risques de toxicité hématologique et diminution de l'efficacité de la clozapine par induction de son métabolisme
	Erythromycine (voie générale)	AD	Augmentation des taux plasmatiques et de la toxicité de la carbamazépine
	Isoniazide		
	Lithium	AD	Augmentation des risques de neurotoxicités réversibles à l'arrêt du lithium
	Simvastatine	AD	Diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité de la simvastatine
Lamotrigine	Contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs	AD	Diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité de la lamotrigine
	Inhibiteurs de protéase	AD	Éviter ces associations pendant les ajustements de posologies en lamotrigine. Ajuster les posologies en lamotrigine lors de la mise en route de l'autre médicament associé.
<u>Hydantoïnes</u> Phénytoïne Fosphénytoïne	Amiodarone	AD	Majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire par potentialisation des effets anti-arythmiques Majoration des EI neurologiques par diminution du métabolisme hépatique des hydantoïnes par l'amiodarone
	Cytotoxiques	AD	Diminution de l'absorption, des taux plasmatiques et de l'efficacité des hydantoïnes Suivant la molécule cytotoxique, les hydantoïnes peuvent soit augmenter soit diminuer les taux plasmatiques de ces cytotoxiques
	Disulfiram	AD	Augmentation des taux plasmatiques et de la toxicité des hydantoïnes
	Sulfaméthoxazole	AD	Augmentation des taux plasmatiques et de la toxicité des hydantoïnes

MAE	Autres médicaments	Niveau IM	Mécanisme et commentaires
Pérampanel	Contraceptifs progestatifs et cyprotérone	AD	Pour des doses journalières de pérampanel supérieures ou égales à 12mg, diminution des taux plasmatiques et donc de l'efficacité des contraceptifs. Préférer une autre méthode contraceptive (dispositifs intra-utérins, préservatifs, ...)
Stiripentol	Atorvastatine Simvastatine	CI	Augmentation des taux plasmatiques des statines ainsi que des risques de rhabdomyolyse
	Immunosuppresseurs	CI	Augmentation des taux plasmatiques et de la toxicité des immunosuppresseurs
	Pimozide	CI	Augmentation des risques de troubles du rythme ventriculaire, notamment les torsades de pointe
Topiramate	Contraceptifs oestroprogestatifs, progestatifs et pilule du lendemain	AD	Pour des doses journalières de topiramate supérieures ou égales à 200mg, diminution des taux plasmatiques et donc de l'efficacité des contraceptifs. Préférer une autre méthode contraceptive (dispositifs intra-utérins, préservatifs, ...)
Valproate	Contraceptifs oestroprogestatifs, progestatifs	AD	Diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité du valproate Éviter l'instauration de la contraception pendant les ajustements de posologies en valproate. Ajuster les posologies en valproate lors de la mise en route de la contraception.

Légende



IM déconseillée



IM contre-indiquée

MAE sédatifs : Clobazam, Clonazépam, Diazépam, Gabapentine, Midazolam, Pérampanel, Phénobarbital, Prégabaline et Primidone

Tableau VII: Principales IM CI et AD entre les MAE et d'autres médicaments

Inspiré du « Thésaurus des interactions médicamenteuses de Septembre 2019 (ANSM) » [62]

5. Effets indésirables (EI)

a. Généralités [18]

Le patient atteint d'une épilepsie pharmacorésistante peut présenter une qualité de vie altérée à cause de l'impossibilité de mettre fin à ses crises par son traitement médicamenteux. L'enjeu est de trouver un juste équilibre entre une efficacité optimale de son traitement et le risque de survenue d'EI contraignants. Il existe une forte corrélation entre la survenue d'EI relatifs aux MAE et la qualité de vie des patients, notamment les EI d'ordres psychiatriques et cognitifs. De plus, certaines associations de MAE ont des effets néfastes sur l'équilibre de l'épilepsie du patient. Il s'agit notamment de l'association de molécules présentant les mêmes mécanismes d'action. Ces derniers augmentent le risque de survenue voire d'aggravation d'EI par effet additif.

b. EI fréquents communs à l'ensemble des MAE [32-61]

- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
 - Conseils associés : afin de diminuer la sévérité de ces EI, il est conseillé de prendre, dans la mesure du possible, les MAE au cours des repas.
- **Troubles neuropsychiatriques**
 - Sédation, somnolences, sensation de fatigue, asthénie (surtout avec les barbituriques, les benzodiazépines et les hydantoïnes). Par conséquent, les MAE qui induisent ces EI doivent être pris le soir au coucher dans la mesure du possible ;
 - Troubles du sommeil et insomnies ;
 - Vertiges, troubles de l'équilibre, céphalées ;
 - Troubles cognitifs, perturbations mnésiques, confusions ;
 - Dépression, épisodes psychotiques, irritabilité et agressivité ;
 - **Syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement** : lorsqu'il est envisagé d'arrêter un MAE, il faut toujours l'arrêter en diminuant progressivement les doses.

c. EI fréquents spécifiques à chaque MAE [32-61]

Le **Tableau VIII** qui suit répertorie les principaux EI fréquents spécifiques à chaque MAE :

MAE	EI fréquents spécifiques	Suivi
Valproate	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite cytolytique et pancréatite ; - Hématotoxicité : thrombopénie et anémie ; - Prise de poids ; - Alopecie réversible ; - Hyponatrémie ; 	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan hépatique pendant les 6 premiers mois du traitement ; - Numération de Formule Sanguine (NFS) et bilan d'hémostase réguliers ; - Dépakinémie.
<u>Barbituriques :</u> Phénobarbital Primidone	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles ostéo-articulaires secondaire à une carence en vitamine D ; - Toxicité cardiaque ; - Hépatotoxicité ; - Anémie mégaloblastique induite par carence en folates ; - Sédation : diminuée par l'ajout de caféine contenue dans l'ALEPSAL (Phénobarbital) ; - Troubles cutanés. 	Dosage sanguin du MAE 15 jours après le début du traitement.
<u>Benzodiazépines :</u> Diazépam, Clonazépam, Clobazam, Midazolam	<ul style="list-style-type: none"> - Sédation ; - Dépression respiratoire ; - Amnésies. 	
Carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité cutanée ; - Hématotoxicité ; - Hépatite cholestatique ; - Cardiotoxicité ; - Hyponatrémie ; - Hypothyroïdie. 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS ; - Bilan hépatique complet ; - Ionogramme ; - Dosages plasmatiques en carbamazépine.
Eslicarbazépine	<ul style="list-style-type: none"> - Hyponatrémie ; - Troubles cardiaques ; - Troubles cutanés. 	Ionogramme régulier
Felbamate	<ul style="list-style-type: none"> - Aplasie médullaire ; - Hépatite aigüe avec risque d'insuffisance hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Suivi de la NFS régulier ; - Surveillance de tout signe d'infection ou d'hémorragie ; - Bilan hépatique complet régulier.

MAE	EI fréquents spécifiques	Suivi
<u>Hydantoïnes</u> Phénytoïne Fosphénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperplasie gingivale irréversible ; - Intense sédation ; - Toxicité cutanée : syndromes de Lyell et de Steven-Johnson ; - Toxicité cardiaque : uniquement pour la Fosphénytoïne ; - Troubles hématologiques ; - Hépatites cholestatiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS régulier pendant le traitement ; - Consultations régulières chez le dentiste ; - Dosage plasmatique en hydantoïnes.
Lacosamide	Troubles du rythme cardiaque	
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> - Épidermolyse nécrosante : éruption, syndromes de Lyell et de Steven-Johnson ; - Prise de poids. 	Surveillance de la peau
Oxcarbazépine	<ul style="list-style-type: none"> - Hyponatrémie ; - Hypothyroïdie. 	Ionogramme
Rufinamide	<ul style="list-style-type: none"> - Etat de mal épileptique ; - Toxicité cutanée : syndrome de Steven-Johnson ; - Troubles cardiaques. 	
Stiripentol	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie ; - Augmentation des gamma-GT ; - Pertes de poids, anorexie. 	Suivi de la NFS et des gamma-GT avant le début du traitement puis tous les 6 mois qui suivent.
Tiagabine	Hépatotoxicité	Bilan hépatique complet avant et après son instauration.
Topiramate	<ul style="list-style-type: none"> - Lithiase urinaire ; - Acidose métabolique ; - Perte de poids et anorexie ; - Troubles oculaires. 	Bilan rénal régulier
Vigabatrin	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité oculaire irréversible ; - Arthralgies. 	Suivi ophtalmique tous les 6 mois
Zonisamide	Lithiases urinaires	Bilan rénal régulier

Tableau VIII: Principaux EI des MAE

Inspiré de « Bianchi V, El Anbassi S. Antiépileptiques. In: Médicaments. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. p. 15-21. (Prépa pharma). » [\[32\]](#)

Nous allons décrire ci-dessous quelques particularités de certains EI de ces MAE :

- **Toxicité hématologique sous Barbituriques**

- Manifestations cliniques : les barbituriques induisent une carence en acide folique, exposant alors le patient à des anémies mégaloblastiques.
- Conseils associés : pour prévenir la survenue de cet EI, il est important que le patient suive une cure de vitamine B9 en parallèle du traitement.

- **Troubles ostéo-articulaires sous Barbituriques**

- Manifestations cliniques :
 - Douleurs articulaires ;
 - Rachitisme : maladie de la période de croissance de l'enfant qui se manifeste par des déformations du squelette ;
 - Ostéoporose (surtout chez les adultes).
- Conseils associés : pour prévenir la survenue de ces EI, il est conseillé d'associer au traitement une cure en vitamine D.

- **Toxicité oculaire irréversible sous Vigabatrin**

- Manifestations cliniques : cette toxicité oculaire induite par vigabatrin se manifeste par un rétrécissement du champ visuel et/ou une diplopie (perception de deux images pour un seul objet).
- Précautions : en cas de survenue d'un des symptômes décrits précédemment chez un patient traité par vigabatrin, ce dernier doit immédiatement arrêter son traitement et en parler sans tarder à son médecin. Par la suite, le patient ne devra plus jamais reprendre ce médicament durant le reste de sa vie.
- Suivi : un patient traité au long court par vigabatrin nécessite un suivi ophtalmologique tous les 6 mois.

- **Épidermolyses nécrosantes sous Lamotrigine**

- Manifestations cliniques : cet EI grave survient surtout en début de traitement sous lamotrigine et son risque de survenue est augmenté quand cette molécule est associée au valproate.
- Précautions : des protocoles de posologies d'installation progressive s'imposent en début de traitement sous lamotrigine en fonction si elle est associée ou non au valproate.
- Suivi : surveiller régulièrement l'état de la peau du patient pendant l'instauration du traitement jusqu'à l'obtention de la dose d'équilibre.

- **Hyperplasie gingivale sous Phénytoïne**

- Manifestations cliniques : déformation et un gonflement des gencives causés par l'accumulation de la phénytoïne dans les gencives.
- Précautions d'emploi : les patients traités par phénytoïne doivent avoir une hygiène bucco-dentaire irréprochable avec au minimum 3 lavages de dents par jour.
- Suivi : consultations odontologiques régulières pendant le traitement.

- **Troubles rénaux et métaboliques sous Topiramate**

- Manifestations cliniques : le topiramate inhibe l'action de l'anhydrase carbonique, responsable de survenue de lithiases et d'acidoses métaboliques.
- Conseil associé : le patient doit bien s'hydrater en buvant un minimum de 1,5 L d'eau par jour.
- Précautions : adapter les posologies en topiramate en fonction de la clairance rénale.
- Suivi : bilan rénal régulier.

6. Indications des MAE [32-61]

Le [Tableau IX](#) qui suit répertorie les MAE indiqués pour chaque type d'épilepsie ou de crise épileptique :

<p>MAE actifs sur tous types de crises</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Benzodiazépines</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diazépam ▪ Clonazépam ▪ Clobazam ➤ Lamotrigine ➤ Topiramate ➤ Lévétiracétam ➤ Valproate 	<p>MAE actifs sur les crises partielles et généralisées sauf les absences</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Barbituriques</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénobarbital ▪ Primidone ➤ Carbamazépine ➤ <u>Hydantoïnes</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénytoïne ▪ Fosphénytoïne ➤ Pérampnel
<p>MAE actifs uniquement sur les crises partielles</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gabapentine ➤ Vigabatrin ➤ Tiagabine ➤ Prégabaline ➤ Zonisamide ➤ Oxcarbazépine ➤ Eslicarbazépine ➤ Lacosamide ➤ Brivaracétam 	<p>MAE actifs sur l'état de mal épileptique</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Benzodiazépines</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diazépam ▪ Clonazépam ▪ Midazolam ➤ <u>Barbituriques</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénobarbital ▪ Primidone ➤ <u>Hydantoïnes</u> : traitement par voie IV <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phénytoïne ▪ Fosphénytoïne
<p>MAE actifs uniquement sur les absences</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ethosuximide 	<p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Syndrome de Dravet : Stiripentol ➤ Syndrome de Lennox-Gastaut : Felbamate, Lamotrigine et Rufinamide

Tableau IX: Type(s) d'épilepsie(s) traitée(s) par chaque MAE

Inspiré de « Bianchi V, El Anbassi S. Antiépileptiques. In: Médicaments. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. p. 15-21. (Prépa pharma). » [\[32\]](#)

En plus d'être indiqués dans les épilepsies, certains de ces MAE possèdent d'autres indications. Certains sont aussi utilisés dans le traitement des troubles bipolaires : carbamazépine et lamotrigine. D'autres sont utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques : carbamazépine, gabapentine, prégabaline, phénytoïne et fosphénytoïne (névralgie du trijumeau). Enfin, d'autres sont indiqués dans le traitement de fond des migraines : topiramate.

C. Les traitements non médicamenteux des épilepsies

Pratiquement tous les patients épileptiques pharmacorésistants seront amenés un jour à être évalués sur leur éligibilité à une prise en charge non médicamenteuse.

1. La chirurgie des épilepsies [1, 18, 63-64]

a. Généralités

La chirurgie des épilepsies consiste à opérer chez le patient épileptique la zone du cerveau responsable de ses crises, le foyer épileptogène. On distingue deux grands types de chirurgies des épilepsies :

- **Les chirurgies curatrices** : leur but est de permettre au patient une guérison de son épilepsie ;
- **Les chirurgies palliatives** : elles ne permettent pas une guérison de l'épilepsie, mais elles limitent la diffusion de décharges épileptiques dans le cerveau.

Selon les cas, le patient opéré doit continuer de suivre un traitement par MAE plus ou moins allégé pendant au moins les deux années qui suivent l'intervention. Il est tout à fait possible que ce traitement médicamenteux soit progressivement diminué pour au final être arrêté définitivement.

b. Éligibilité d'un patient épileptique à la chirurgie

En France, le nombre de nouveaux candidats potentiels à la chirurgie des épilepsies est estimé à 1000 patients par an. Pour connaître l'éligibilité d'un patient épileptique à la chirurgie, il est nécessaire de réaliser une batterie d'examens pluridisciplinaires sur plusieurs hospitalisations dans un centre spécialisé. La majorité de ces examens consistent à localiser avec le maximum de précisions le foyer épileptogène : ces examens en question sont notamment l'EEG, l'enregistrement vidéo des crises, l'imagerie du cerveau et l'implantation d'électrodes dans le cerveau. De plus, des tests neuropsychologiques sont nécessaires pour étudier l'impact de l'opération au niveau de la mémoire et du langage du patient.

La chirurgie est donc appliquée majoritairement dans le traitement des épilepsies partielles. Il est difficile de le proposer aux patients atteints d'épilepsies primitivement généralisées. Effectivement, étant donné que ces types d'épilepsie prennent naissance dans plusieurs régions distinctes du cortex, un traitement chirurgical peut s'avérer lourd pour le patient.

Pour les enfants, il est possible d'opérer une zone du cerveau où siège une fonction importante sans que cela n'induisse de séquelle. Effectivement, comme le cerveau de cette population continue de se développer, les zones non opérées assureront la fonction de la partie opérée.

c. Bénéfices de la chirurgie des épilepsies

La probabilité de récurrences des épilepsies après une neurochirurgie varie beaucoup entre chaque sujet opéré. Malgré cela, la neurochirurgie apporte de nombreux bénéfices aux patients opérés en comparaison de leur état avant l'opération :

- Elle diminue significativement la fréquence des crises jusqu'à les faire totalement disparaître chez la plupart des patients opérés.
- Elle améliore la qualité de vie des patients.
- Elle diminue le risque de survenue des comorbidités.
- Chez l'enfant, elle améliore fortement le développement cognitif et la scolarité

Plus la neurochirurgie est réalisée tôt dans la vie du patient, meilleur en seront les bénéfices.

d. Exemples de types de chirurgies des épilepsies

Deux grandes méthodes chirurgicales peuvent être utilisées dans le traitement des épilepsies, dans le but d'éliminer le foyer épileptogène :

- La chirurgie par résection d'une région du cortex ;
- La radiochirurgie ou le Gamma Knife.

Voici quelques exemples de méthodes chirurgicales par résection utilisées dans le traitement des épilepsies :

- **La cortectomie** : elle consiste à sectionner une zone très limitée du cerveau correspondant à la localisation du foyer épileptogène. Il s'agit du type de chirurgie de l'épilepsie la plus couramment usitée.
- **La callosotomie** : elle correspond à une résection totale ou partielle du corps calleux (structure cérébrale joignant les deux hémisphères du cerveau) permettant d'interrompre les principales connexions nerveuses entre les deux hémisphères cérébraux. Elles sont uniquement pratiquées dans des rares cas d'épilepsies généralisées graves et handicapantes.

- **L'hémisphérectomie fonctionnelle ou l'hémisphérotomie** : elle correspond à sectionner les connexions nerveuses d'un hémisphère cérébral entier du patient tout en conservant sa vascularisation. En pratiquant cette technique, l'hémisphère cérébral sain doit reprendre les fonctions assurées par l'hémisphère malade. C'est pourquoi, elle est exceptionnellement pratiquée dans les cas d'épilepsies sévères de l'enfance associée à une hémiplégie infantile ou à des lésions anatomiques importantes touchant la majeure partie d'un hémisphère cérébral. Plus l'intervention a lieu tôt dans la vie, moins les risques de complications post-opératoires seront importants.

Le Gamma Knife est une forme de chirurgie qui consiste à irradier la zone épileptogène par des faisceaux convergents en utilisant une puissance de radiation très élevée. Elle a l'avantage d'être non invasive et de ne détruire que les cellules défectueuses à l'origine des crises.

e. Les complications de la chirurgie des épilepsies

Les complications de la chirurgie des épilepsies sont rares : elles ne concernent que 3% des cas. Généralement, elles sont transitoires et entraînent exceptionnellement un handicap permanent. Elles sont secondaires soit à l'acte chirurgical en lui-même (hémorragies ou ischémies) soit à la localisation de la zone du cortex opérée.

De plus, durant les 3 mois qui suivent l'opération, environ 30 à 40 % des patients opérés souffrent de troubles mentaux de types dépressions et euphories généralement transitoires. Même si la présence de troubles de l'humeur avant l'intervention est prédictive de présence de troubles de l'humeur post-opératoire, des troubles de l'humeur post-opératoires peuvent quand même survenir chez des patients ne présentant aucun antécédent [65]. De plus, même si l'opération permet d'améliorer significativement le contrôle des crises, le patient peut rencontrer des difficultés psychologiques liées à sa réinsertion dans la vie active et sociale. Ces troubles doivent être pris au sérieux et doivent être si besoin suivis par un psychiatre et/ou un psychologue.

2. La stimulation du nerf vague (SNV) [1, 18, 64]

La **stimulation du nerf vague** (SNV) consiste à délivrer une stimulation électrique au niveau du nerf vague, situé le long du cou à gauche, à l'aide d'un boîtier posé chirurgicalement sous la clavicule gauche. Ce boîtier envoie ses impulsions électriques à l'aide d'une électrode qui le relie au nerf vague (Figure 10). Ce nerf permet de transmettre des signaux entre le cerveau et d'autres parties du corps.

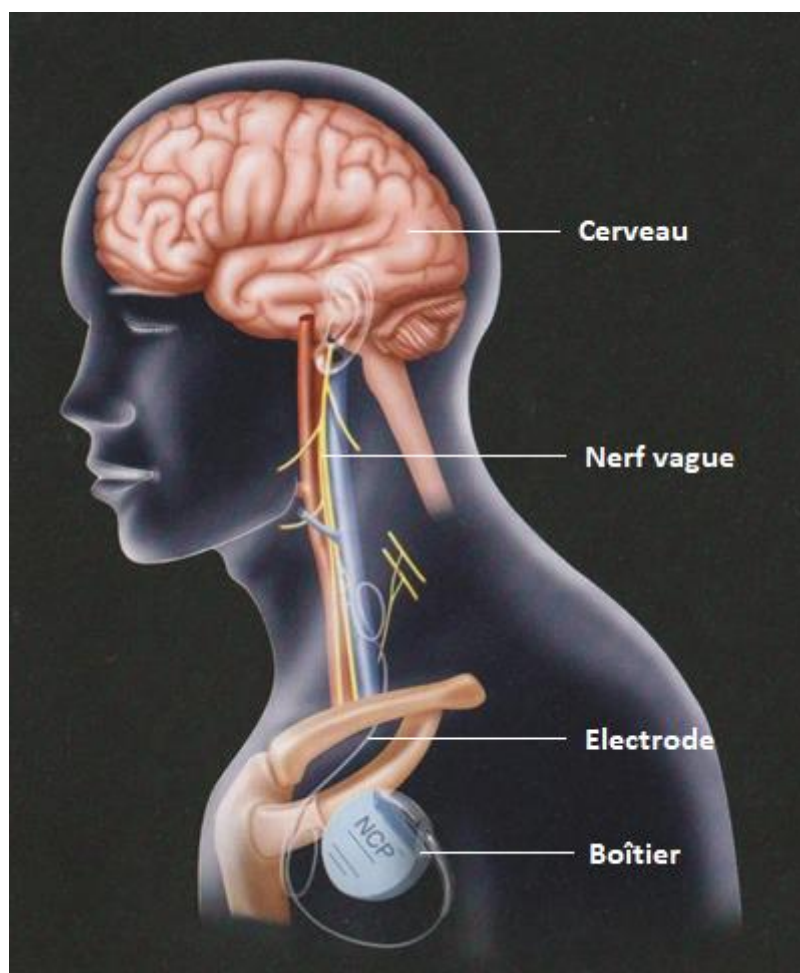


Figure 10: Schéma expliquant le positionnement du neurostimulateur du nerf vague

Inspiré modifié de « Épilepsie CN, Collectif. Épilepsies, guide à l'usage des patients et de leur entourage. 2e édition. Montreuil: Bash; 2010. 224 p. » [\[1\]](#)

Le boîtier posé sous la clavicule produit des impulsions électriques qui vont permettre de modifier les signaux émis par le nerf vague au cerveau. La modification des signaux émis par ce nerf en lien avec le boîtier permet au patient épileptique de diminuer le nombre, l'intensité et la durée de ses crises et de favoriser une récupération plus rapide une fois la crise terminée. Les stimulations émises par le boîtier sont réglées par le neurologue en fonction de chaque patient et les ajustements peuvent durer des mois avant de trouver le réglage adéquat.

La SNV est une technique de soin palliatif des épilepsies, pas une méthode curative. Cela signifie qu'elle permet uniquement de diminuer voire de supprimer les symptômes de la maladie épileptique sans guérir le patient de sa maladie. Elle est destinée aux patients présentant tout type d'épilepsie pharmacorésistante partielle ou généralisée, non éligibles à la chirurgie. Elle est utilisée en complément d'un traitement sous MAE.

L'efficacité et les bénéfices de la SNV ont été prouvés scientifiquement. Elle permet notamment :

- Une réduction durable de plus de 50 % de la fréquence et de l'intensité des crises chez 55 % des patients ;
- Une rémission totale de la maladie épileptique chez 7 % des enfants ;
- Une amélioration globale de la qualité de vie chez 50 % des patients ;
- Une amélioration des comorbidités psychiatriques chez la plupart des patients ;
- Une diminution du risque de SUDEP.

La SNV peut provoquer la survenue de rares EI tels que des troubles du rythme cardiaque préopératoires, une dysphonie, une dysphagie, des infections du site opératoire et une apnée du sommeil.

3. Le régime cétogène [66-68]

a. Présentation du régime cétogène

Le régime cétogène peut être appliqué à tous types d'épilepsies, qu'elles soient focales ou généralisées. Il consiste à ce que le patient suive une **alimentation riche en lipides et pauvre en glucides et en protéines**. La part en lipides apportée par ce régime est essentiellement constituée de triglycérides à longues chaînes.

b. Mécanismes d'action du régime cétogène

Les mécanismes d'action du régime cétogène expliquant son bénéfice dans le traitement des épilepsies restent encore mal connus. Mais plusieurs hypothèses sont proposées. La restriction des apports en glucose et l'augmentation de ceux en lipides entraînent un phénomène de cétose qui augmenterait la production de GABA et inhiberait l'activation des transporteurs du glutamate au niveau cérébral. Donc, le régime cétogène aurait un bénéfice sur les épilepsies en augmentant la neurotransmission GABAergique et en diminuant la neurotransmission glutamatergique. De plus, il augmenterait les taux d'acide décanoïque qui lui-même possède une activité antagoniste sur les récepteurs glutamatergiques de type AMPA [69]. Les autres hypothèses seraient que les corps cétoniques auraient eux-mêmes des propriétés antiépileptiques ainsi qu'une action sur les canaux potassiques impliqués dans le phénomène des crises.

c. Patients éligibles au régime cétogène

Le régime cétogène est majoritairement proposé aux enfants et aux sujets atteints d'épilepsies pharmacorésistantes. Il est rarement proposé aux adultes pour qui l'observance de ce régime s'avère compliquée. Il peut être instauré très tôt dans la prise en charge de ces patients même en parallèle d'un traitement sous MAE. Il peut être notamment intéressant

pour les patients épileptiques souffrant aussi de déficit de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides.

d. Les différents types de régimes cétogènes

Plusieurs types de régimes cétogènes peuvent être appliqués dans le traitement des épilepsies (Figure 11) :

- **Le régime cétogène « conventionnel »** : il est composé en proportion de 4 g de lipides pour 1 g de glucides et de protéines confondus ;
- **Le régime modifié d'Atkins** : il se compose de 60 % de lipides, 30 % de protéines et 10 % de glucides. Il consiste à apporter des protéines et des lipides sans restriction calorique avec un apport initial de 10 g de glucose par jour ;
- **Le régime à index glycémique bas** : il se compose de 60 % de lipides et de 20 à 30 % de protéines et de glucides confondus représentant une portion de 40 à 60 g par jour. Mais ce régime se limite à des aliments à index glycémique inférieur à 50.

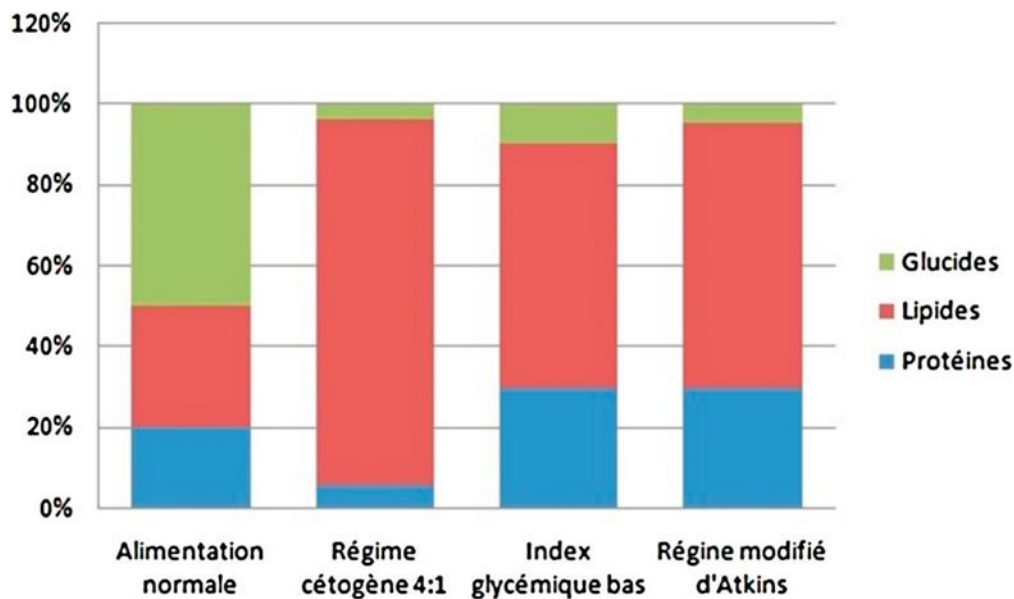


Figure 11 : Composition de chaque type de régime cétogène

Inspirée de « Dozières-Puyravel B, Auvin S. Erratum de l'article « Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant » [Prat. Neurol. 8 (3) (2017) 132–143]. Pratique Neurologique - FMC. 1 sept 2018;9(3):234. » [70]

L'apport alimentaire sous régime cétogène peut être effectué de deux façons :

- Soit en composant des repas tout en choisissant judicieusement les aliments et leurs quantités en fonction de leurs apports en lipides, glucides et protéines ;
- Soit par l'administration exclusive ou partielle de KETOAL®.

e. Efficacité du régime cétogène

Il est conseillé de réaliser le régime cétogène pendant au moins 3 mois avant de déterminer son efficacité. S'il est considéré comme efficace, il est poursuivi pendant au moins deux ans avec possibilité d'augmenter progressivement la proportion en glucides.

Selon certaines études, après 3 mois de régime cétogène, ce dernier permet [66]:

- Une diminution du nombre de crises de 50 % chez 75 % des enfants traités ;
- Une diminution de la fréquence des crises de plus de 90 % chez 48 % des enfants traités .

Environ 75 % des enfants sont répondeurs au bout de 14 jours après introduction du régime et 90 % le sont après 23 jours.

Les régimes modifiés d'Atkins et ceux à index glycémique bas sont tout aussi efficaces que le régime cétogène « conventionnel » avec une meilleure observance du patient. Ceci s'explique par le fait que ces régimes sont moins contraignants et plus acceptables pour le patient au quotidien.

f. Les précautions à appliquer lors d'un régime cétogène

La composition et la mise en place du régime cétogène sont adaptées au cas par cas notamment en fonction de l'âge et du poids du patient. Elles nécessitent les conditions suivantes :

- Une bonne compliance de la part du patient lui-même ainsi que celle de ses parents s'il s'agit d'un enfant ;
- Un suivi avec un neurologue et un diététicien afin de faire le point sur les habitudes alimentaires du patient ainsi que sur la faisabilité du régime ;
- Des bilans biologiques complets réguliers ;
- Éventuellement des examens d'imagerie réguliers.

g. Les effets indésirables du régime cétogène

Le régime cétogène peut provoquer un certain nombre d'EI classés ci-dessous :

- **Troubles gastro-intestinaux** : constipations, diarrhées, vomissements, reflux gastro-œsophagiens, douleurs abdominales, pancréatites, hépatites.
- **Troubles cardiovasculaires** :
 - Dyslipidémies à l'origine de la formation de plaques d'athérome ;
 - De rares cas de cardiomyopathies et d'allongements de l'espace QT.
- **Lithiases rénales** : elles se manifestent notamment par des douleurs abdominales et/ou des agitations et/ou des pleurs inexplicables. Ces risques de lithiases peuvent être aggravés par la prise de certains MAE comme par exemple le zonisamide ou le

topiramate. Il n'est donc pas recommandé d'être traité par ces deux MAE au cours d'un régime cétogène.

- **Troubles métaboliques** : hypoglycémies, acidoses métaboliques, hyperuricémies, hypocalcémies, hypomagnésémies et hypercétoses ;
 - L'hypoglycémie peut se manifester par les signes suivants : pâleur de la peau, fatigue et faiblesse, palpitations, sueurs, maux de têtes, faim intense, étourdissements et somnolences, nervosité et irritabilité.
 - L'hypercétose peut se manifester par les signes suivants : polypnée, tachycardie, flush cutané, irritabilité, vomissements, léthargie, mauvaise haleine de pommes de reinette.
- **Carences en vitamines et en minéraux** : elles peuvent être à l'origine de fractures osseuses, d'ostéoporose et retard staturo-pondéral.

Heureusement, pour prévenir et contrôler ces EI, des traitements adaptés pour chaque patient peuvent être mis en place. Certains seront décrits dans la partie « III. D. 3. Gestion des EI du régime cétogène ».

h. Les contre-indications du régime cétogène

Le régime cétogène présente quelques contre-indications. Il s'agit notamment de :

- Maladies touchant le métabolisme du glucose et des lipides ;
- Autres situations où le régime cétogène peut s'avérer dangereux telles que les maladies cardio-vasculaires, l'insuffisance rénale, hépatique ou pancréatique, ...

D'autres situations, ne présentant pas de contre-indication, nécessitent des précautions vis-à-vis de ce régime telles qu'un retard de croissance, des reflux gastriques sévères, une hypercholestérolémie familiale et un manque de compliance du patient et/ou de ses parents.

4. Le neurofeedback [71]

a. Description du neurofeedback

Le **neurofeedback**, appelé aussi **biofeedback**, est une thérapie complémentaire « psychophysiologique » développée depuis moins de 40 ans. Cette thérapie est dite « symptomatique » : elle a donc pour but non pas de guérir l'épilepsie mais de diminuer la fréquence et la sévérité des crises, notamment chez les patients souffrant d'épilepsies pharmacorésistantes. Elle est basée sur l'apprentissage par le patient de stratégies cognitives, comportementales et émotionnelles par une boucle de régulation psychophysiologique rétroactive. Elle est basée sur la technique de renforcement positif.

b. Efficacité du neurofeedback pour les épilepsies

Plusieurs études incluant tous types de patients épileptiques dont des patients pharmacorésistants ont conclu que 82 % d'entre eux présentaient une diminution du nombre de crises de plus de 50 % après les séances de neurofeedback. D'autres études incluant uniquement des patients pharmacorésistants ont conclu que 74 % d'entre eux présentaient une réduction du nombre de crises mais à un taux bien plus faible.

Donc, nous pouvons déduire que le neurofeedback pourrait présenter un véritable intérêt dans la prise en charge des épilepsies. Cependant, beaucoup d'études sont encore nécessaires pour prouver ses bénéfices sur le nombre de crises et sur la qualité de vie des patients épileptiques notamment ceux pharmacorésistants. Cette thérapie ne doit pas être appliquée isolément dans la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes, elle nécessite toujours en parallèle un traitement de fond par MAE. De plus, certains patients sont non répondeurs à cette technique. Des recherches doivent être effectuées afin de déterminer des critères prédisant la réussite ou non de cette thérapie notamment en fonction du type d'épilepsie.

c. Principe et étapes du neurofeedback

Le schéma ci-dessous (Figure 12) illustre le principe du neurofeedback avec un exemple appliqué pour un patient épileptique :

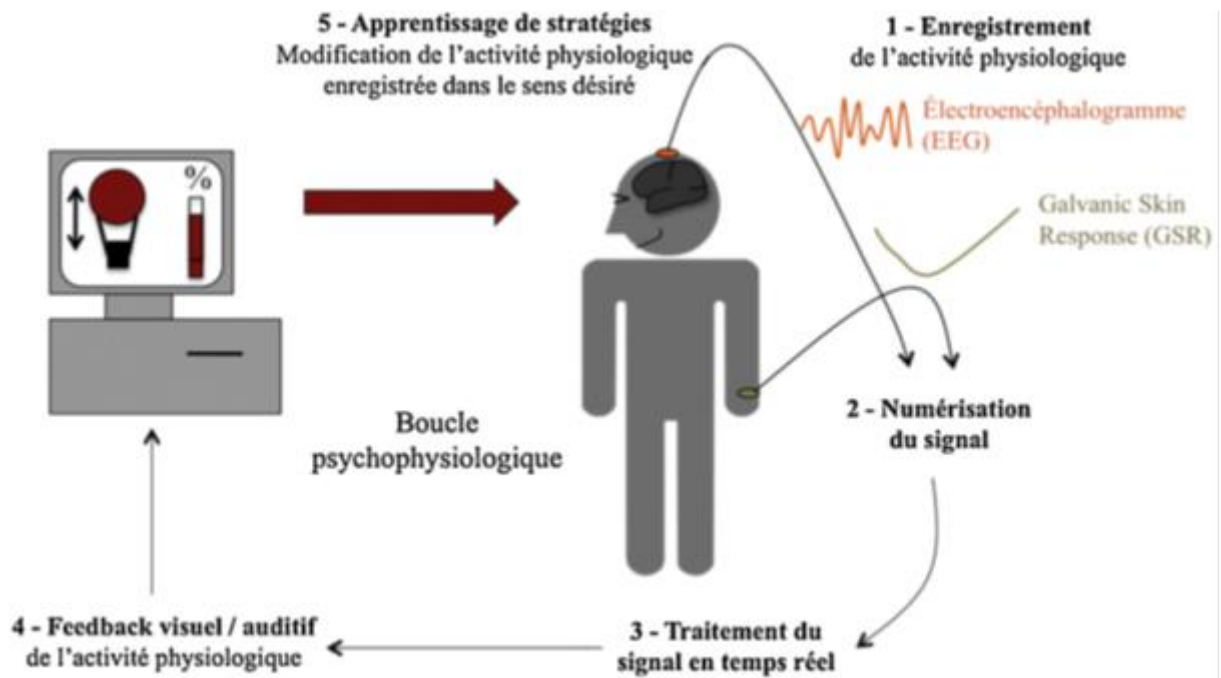


Figure 12: Schéma illustrant le principe du neurofeedback

Inspirée de « Micoulaud-Franchi JA, Lanteaume L, Pallanca O, Vion-Dury J, Bartolomei F. Biofeedback et épilepsie pharmacorésistante : le retour d'une thérapeutique ancienne ? Revue Neurologique. 1 mars 2014;170(3):187-96. » [71]

- **Etape 1 :** Un ou plusieurs signaux physiologiques venant du patient sont enregistrés à l'aide d'un boîtier relié au patient par des électrodes. Par exemple, pour un patient épileptique, le boîtier mesure l'activité électrique du SNC et la conductance cutanée.
- **Etape 2 :** Ces signaux physiologiques enregistrés sont traités et convertis en informations ludiques pour le patient (visuelles ou auditives). Sur notre schéma, ces signaux sont convertis sous forme d'une montgolfière qui monte et qui descend et par un score en pourcentage qui augmente et qui diminue.
- **Etape 3 :** En fonction des signaux physiologiques souhaitant être obtenus, le patient doit apprendre à contrôler la boucle psychophysique. Par exemple, il doit apprendre à faire monter ou descendre la montgolfière ou à augmenter ou diminuer le score.

d. Le déroulement des séances de neurofeedback pour les épilepsies

Généralement, les séances de neurofeedback pour les patients épileptiques durent entre 30 et 60 minutes. Chaque séance est déclinée en plusieurs séquences de quelques minutes chacune entrecoupée de phases de repos.

Elles doivent être réalisées au moins une à trois fois par semaine sur une durée de plusieurs semaines. La durée et la fréquence des séances peuvent donc présenter un inconvénient pour les patients épileptiques. Cet inconvénient est majoré pour les patients pharmacorésistants qui nécessitent plus de séances que les patients pharmacosensibles.

Il est important que le patient reproduise en dehors des séances, durant la vie quotidienne, les protocoles de neurofeedback qu'il a acquis, surtout quand des symptômes prodromiques de ses crises surviennent.

e. Mécanismes expliquant les bénéfices du neurofeedback pour l'épilepsie

Suivant les protocoles utilisés, le neurofeedback serait bénéfique pour les épilepsies car il diminuerait l'excitabilité neuronale et augmenterait le seuil épiléptogène des patients.

D. Les thérapies en cours de recherches cliniques

1. Description des axes de recherche médicamenteux actuels

Malgré la mise sur le marché de nombreux MAE ces dernières décennies, le taux de patients souffrant d'épilepsies pharmacorésistantes est resté stable. Pour répondre aux besoins thérapeutiques de cette population de patients, les recherches se poursuivent dans différents domaines thérapeutiques : médicamenteux, médical, chirurgical, ... Dans cette partie, nous développerons uniquement les recherches basées sur le traitement médicamenteux des épilepsies.

Les recherches actuelles concernant les traitements médicamenteux des épilepsies sont axées sur le développement des stratégies suivantes :

- Des nouvelles formulations et de nouveaux schémas thérapeutiques de MAE déjà commercialisés ;
- Des nouveaux MAE ayant des mécanismes d'action similaires à ceux déjà mis sur le marché ;
- Des nouveaux MAE ayant de nouvelles cibles thérapeutiques ;
- Des médicaments ayant une place différente dans la stratégie thérapeutique : en ciblant particulièrement les mécanismes de l'épileptogénèse.

2. Les MAE déjà existants sous une nouvelle formulation [72]

Certaines études étudient l'efficacité des MAE déjà existants mais sous des formulations différentes. Ces nouvelles formulations de MAE sont exploitées dans les buts suivants :

- Trouver des traitements spécifiques pour certaines formes d'épilepsies telles que l'état de mal épileptique ;
- Améliorer la tolérance de ces MAE ;
- Simplifier le schéma thérapeutique de ces MAE afin d'améliorer l'observance du patient.

3. La chronothérapie des épilepsies [73]

a. Description de la chronopharmacologie

La **chronopharmacologie** se définit comme l'étude des effets induits par un médicament suivant le moment où il est administré, dans le but d'améliorer le traitement médicamenteux d'un patient vis-à-vis d'une maladie. Elle permet d'étudier l'influence des rythmes biologiques de l'organisme ainsi que de l'environnement extérieur sur les effets induits par le médicament. Pour parvenir à ce résultat, des stratégies de posologies et de dosages de ce médicament à des heures ou des jours précis doivent être mises en place. Le but est d'administrer au patient la dose de traitement nécessaire durant les périodes précises où la gravité de la maladie est maximale.

La chronopharmacologie nécessite la mise en place de différents systèmes de libération du principe actif permettant la disponibilité d'une dose de médicament adaptée aux besoins du patient à un moment donné. Elle peut donc utiliser des systèmes de libération prolongée tout comme des systèmes de libération pulsatile de principe actif. Bien entendu, elle doit aussi garantir que les taux plasmatiques en principe actif pendant les périodes de gravité maximale de la maladie ne doivent pas dépasser les doses maximales conseillées.

b. Intérêts de la chronopharmacologie des MAE

Par conséquent, la chronothérapie appliquée pour le traitement des épilepsies consiste à administrer au patient un MAE aux moments où ce patient est plus susceptible de faire une crise d'épilepsie. Pour beaucoup de patients épileptiques, leurs crises se produisent toujours à un même moment de la journée : soit le matin, soit le soir, soit la nuit, soit pendant le sommeil, soit au réveil, ... Par conséquent, la survenue des crises pour ces patients serait liée à des cycles biologiques propres à leur organisme.

Les premiers résultats des recherches concernant la chronopharmacologie des MAE pourraient apporter chez certains patients épileptiques, un meilleur contrôle de leur maladie par rapport aux traitements conventionnels utilisés en pratique. La chronopharmacologie

serait donc bénéfique notamment aux patients qui sont pharmacorésistants aux MAE conventionnels.

La mise en place de protocoles de chronothérapie appliqués dans le traitement des épilepsies doit tenir compte des éléments suivants :

- L'identification des facteurs exogènes et endogènes périodiques qui augmentent les risques de survenue ou d'aggravation des crises ;
- La **chronopharmacocinétique** des MAE ;
- La **chronopharmacodynamie** des MAE.

c. Les systèmes de détection des crises d'épilepsie

La chronopharmacologie nécessite de connaître les moments où chaque patient est plus à risque de faire ses crises. Pour cela, il est important que chaque patient relève avec précision les moments où il fait ses crises à l'aide d'outils tels que des journaux ou des calendriers de saisie. Cependant, ces moyens présentent quelques lacunes. Effectivement, les patients ne peuvent pas toujours penser à y saisir toutes les crises. De plus, les patients ne se rendent pas toujours compte de la survenue d'une crise par méconnaissance des symptômes caractéristiques de celle-ci et par inconscience de leur survenue.

Pour pallier aux défauts de ces techniques de saisie, des systèmes de saisie automatisés électroniques seraient une solution pour obtenir des données plus détaillées sur la survenue de ces crises tels que l'actimétrie, la mesure de la sécrétion des sueurs et l'EEG continu. Les systèmes automatisés de détection des crises pourraient permettre la mise en place précoce d'un traitement adapté avant même la survenue des premiers signes cliniques de ces crises.

L'autre solution possible consiste à la mise en place de système où le MAE est administré localement sur les cibles d'intérêt suite à la détection d'une crise. Par exemple, il a été démontré chez l'animal que l'injection d'adénosine dans l'hippocampe réduit la fréquence des crises. De même, l'injection de GABA dans l'amygdale et dans le thalamus diminue la sévérité des crises. Les chercheurs travaillent actuellement sur des algorithmes permettant d'intégrer automatiquement le traitement le mieux adapté en fonction des signes relatifs à la survenue d'une crise.

d. Les facteurs de risque de survenue ou d'aggravation des crises

Un certain nombre de facteurs intrinsèques et extrinsèques ont été identifiés comme étant en corrélation avec l'augmentation de la fréquence ou de l'aggravation des crises d'épilepsie. Il s'agit notamment des paramètres suivants :

- Le moment d'une journée de 24h : certains patients peuvent réaliser leurs crises d'épilepsie toujours lors d'un même moment déterminé sur une journée de 24h : soit toujours le matin, soit l'après-midi, soit le soir ou soit la nuit ;
- Le cycle veille/sommeil : d'autres patients peuvent faire leurs crises soit toujours pendant leur sommeil soit uniquement pendant leur éveil ;

- Le cycle circadien : des études ont démontré que pour certains types de crises d'épilepsie, celles-ci surviennent toujours un certain nombre d'heures précis avant ou après le pic de mélatonine ;
- Les menstruations : les taux sanguins en œstrogène et en progestérone variables au cours du cycle menstruel peuvent avoir un impact sur la survenue ou l'aggravation des crises.

Par exemple, des études ont démontré que les patients atteints d'épilepsies du lobe temporal réalisent leurs crises généralement pendant la phase de veille, surtout l'après-midi dans les 6 heures précédant le pic de mélatonine. Pour ces patients, le traitement par MAE devra donc être optimal durant cette plage horaire.

e. Chronopharmacocinétique des MAE

La **chronopharmacocinétique** correspond à l'étude de la variation des paramètres de la pharmacocinétique des médicaments en fonction du temps.

L'absorption des MAE peut être modifiée en fonction de l'alimentation et du moment sur une journée de 24h. Par exemple, les MAE lipophiles sont absorbés plus rapidement le matin que plus tard dans la journée.

La distribution des MAE dans l'organisme varie en fonction du moment de la journée à cause des paramètres suivants :

- La fluctuation des débits sanguins sur 24h ;
- La variation des taux en protéines plasmatiques sur 24h : elle fait fluctuer les concentrations en molécules non liées à ces protéines ;
- La variation des taux de globules rouges.

Différentes études ont montré que l'activité métabolique du foie est influencée par les cycles biologiques de l'organisme et l'environnement. Par exemple, l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme hépatique des MAE est fortement influencée par l'alimentation. Une étude *in vitro* a démontré que le cytochrome 3A4 était plus exprimé pendant la journée par rapport à la nuit. De plus, d'autres études ont démontré que le rythme circadien a une influence sur l'activité des réactions de bêta-oxydation et de conjugaison des MAE.

L'élimination des MAE varie en fonction de leur métabolisme et de leur excrétion glomérulaire. La filtration glomérulaire varie en fonction du moment d'une journée de 24h, du cycle circadien et de la luminosité.

Nous allons illustrer tout ceci avec l'exemple des études concernant la chronopharmacocinétique du valproate chez l'Homme.

Chez l'Homme, l'absorption de ce médicament peut être retardée de plusieurs heures s'il est pris après un repas. De plus, ce retard d'absorption serait largement plus élevé pour cette molécule avec une formulation à libération prolongée par rapport à une formulation à libération conventionnelle. La quantité de nourriture prise pendant les repas

aurait aussi une influence sur l'absorption du médicament. Effectivement, il a été constaté que les patients qui prennent un petit-déjeuner léger suivi d'un copieux dîner sont plus susceptibles d'obtenir un taux d'absorption et de concentrations plasmatiques plus élevées ainsi qu'un temps de latence d'absorption plus court comparé aux patients qui prennent un petit-déjeuner léger suivi d'un dîner léger.

Les taux plasmatiques en valproate non lié aux protéines plasmatiques sont maximaux entre 2h et 6h du matin. En revanche, elles sont au plus faible dans l'après-midi.

Une bonne partie du valproate se lie aux érythrocytes. Donc, les variations de taux de ces cellules peuvent influencer sur la distribution du principe actif.

Pour des patients prenant deux doses quotidiennes de valproate, une le matin et une le soir, il a été observé qu'après l'administration de la dose du matin, les concentrations maximales en principe actif sont plus élevées par rapport à la dose du soir. De même, il a été observé que le temps nécessaire pour obtenir cette concentration maximale est plus court suite à la dose du matin par rapport à la dose du soir.

Dans certaines études, il a été observé que l'excrétion rénale des métabolites du valproate est minimale entre 2h et 8h du matin.

f. La chronopharmacodynamie des MAE

La **chronopharmacodynamie** correspond à l'étude de la variation de l'efficacité thérapeutique et de la toxicité des médicaments en fonction du temps.

L'efficacité et la toxicité des MAE peuvent aussi varier en fonction du moment où ils sont administrés par le patient. Nous allons illustrer ceci à l'aide de l'exemple du valproate. Des études chez la souris ont prouvé que la toxicité du valproate est maximale quand celle-ci est administrée à 17h. De plus, elles ont prouvé que celle-ci est minimale quand ce médicament est administré à 13h et à 21h. Les résultats de ces études seraient liés à des différences de sensibilité du SNC en fonction du moment de la journée. Lors d'études chez l'Homme, il a été démontré que la prise du valproate diminuerait la sécrétion de mélatonine et modifierait le cycle circadien.

De plus, ces médicaments peuvent modifier les paramètres biologiques intrinsèques tels que l'horloge sur 24h, le cycle circadien et le cycle de veille/sommeil. Par exemple, les MAE suivants peuvent modifier l'architecture du sommeil : la carbamazépine, le lévétiracétam, la lamotrigine, le vigabatrin et la gabapentine.

g. Les essais cliniques de la chronothérapie pour MAE

À ce jour, peu d'essais cliniques ont été réalisés pour étudier les effets de la chronothérapie dans les épilepsies.

Une étude évaluant l'efficacité et les EI du dosage différentiel en carbamazépine et en phénytoïne chez les patients épileptiques a été réalisée. Cette étude comparait deux groupes de patients :

- Un groupe témoin prenant ces MAE à posologies conventionnelles, c'est-à-dire une dose de traitement une fois ou deux fois par jour ;
- Un groupe d'essai de 52 patients prenant des doses différentielles en MAE, c'est-à-dire des doses constantes de ces médicaments tout au long de la journée sauf à 20h où une plus grande dose est administrée.

Cette étude a démontré que le groupe de patients essai obtenait un meilleur contrôle des crises d'épilepsie par rapport au groupe témoin après 4 semaines de traitement sous MAE. De plus, ces deux groupes ont tous les deux présenté des symptômes de toxicité. Cependant, ces symptômes se sont atténués plus rapidement dans le groupe d'essai par rapport au groupe témoin.

Une autre étude a évalué l'efficacité du dosage différentiel de MAE chez un groupe de 18 patients épileptiques réfractaires à leur traitement par MAE conventionnel(s) et présentant des crises récurrentes pendant la nuit ou tôt le matin. Ces patients étaient traités avec une dose constante de MAE tout au long de la journée, avec une dose de médicament deux fois plus élevée le soir par rapport à celle du matin. Parmi ces 18 patients traités selon ce protocole thérapeutique :

- 11 d'entre eux se sont retrouvés exempts de crises au bout de plus de 5 mois de traitement ;
- 4 autres ont présenté une réduction de 75 à 90 % de crises.

Ces deux études présentées ci-dessus montrent que la chronothérapie peut permettre un meilleur contrôle des crises chez certains patients épileptiques non répondeurs aux schémas thérapeutiques conventionnels. De plus, elle permettrait de diminuer les EI des MAE.

h. Conclusions sur la chronothérapie

Avec les données disponibles à l'heure actuelle, la chronothérapie utilisée dans les maladies épileptiques permettrait une amélioration du contrôle des crises ainsi qu'une diminution de la toxicité et de la survenue d'EI des MAE.

Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour connaître :

- Les influences positives et négatives des rythmes biologiques et endogènes sur la maladie épileptique et sur les MAE et vis-versa ;
- Les patients éligibles à chronothérapie ;
- Formuler des stratégies thérapeutiques adaptées à des modèles de crises déterminés.

4. Le cannabis thérapeutique

a. Généralités sur le cannabis thérapeutique [74-75]

Depuis l'Antiquité, le cannabis (*Cannabis sativa L.*) est majoritairement consommé à des fins récréatives pour ses propriétés psychoactives et hédonistes. Il a été retiré de la pharmacopée française en 1953 en raison de ses effets de toxicomanie et de l'absence d'intérêt thérapeutique significatif. Depuis, cette plante a subi un regain d'intérêt pour le traitement de certaines maladies. Les chercheurs se sont notamment penchés sur les effets des molécules actives que contient cette plante : le **Tétrahydrocannabinol** et le **Cannabidiol**.

Cet usage thérapeutique du cannabis peut être envisagé en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques. En Juillet 2019, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a approuvé la mise en place d'une expérimentation durant deux ans de la mise à disposition de **cannabis thérapeutique** dans 5 indications thérapeutiques. Parmi elles, certaines formes **d'épilepsies sévères et pharmacorésistantes** en font partie. Pendant l'expérimentation, l'instauration du traitement à base de cannabis thérapeutique chez le patient épileptique sera réalisée uniquement sur prescription de médecins exerçant dans des centres de référence de la maladie, et ce, jusqu'à stabilisation du patient. Une fois le patient stabilisé, son médecin traitant pourra renouveler le traitement après accord du médecin référent. Ce médicament suivra la législation des médicaments stupéfiants.

b. EPIDYOLEX® [76]

Pour l'instant, le cannabidiol contenu dans la spécialité EPIDYOLEX® est le seul traitement à base de dérivés du cannabis qui possède une indication pour des épilepsies pharmacorésistantes. Cette spécialité est indiquée plus précisément dans le traitement des convulsions dans les syndromes de Dravet et de Lennox-Gastaut et doit répondre aux critères suivants :

- Les convulsions ne sont pas suffisamment contrôlées par les MAE existant actuellement contre ces syndromes.
- Elle doit être utilisée en adjuvant du clobazam.
- Elle doit être utilisée en association avec au moins un MAE indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut ou le syndrome de Dravet.
- Le patient doit être âgé d'au moins deux ans.

Les chercheurs envisagent d'élargir le champ d'application du cannabidiol notamment chez les patients souffrants d'épilepsies focales pharmacorésistantes et ceux souffrants de crises très fréquentes.

En France, EPIDYOLEX® peut être délivrée en suspension buvable sous prescription hospitalière réservée aux médecins spécialistes en neurologie et aux neuropédiatres sous autorisation temporaire d'utilisation nominative.

Le mécanisme d'action d'EPIDYOLEX® vis-à-vis des épilepsies est encore mal connu. Mais les chercheurs pensent qu'il agirait sur des cibles qui jouent un rôle dans le mouvement du Ca^{2+} dans les cellules nerveuses. Ils pensent aussi qu'il agirait sur l'adénosine, un messenger chimique présent dans le cerveau jouant un rôle important dans la suppression des crises.

5. Les stratégies « anti-épileptogénèses » [13]

a. Description des stratégies « anti-épileptogénèses »

Le but de ces stratégies « anti-épileptogénèses » est d'essayer de retarder les mécanismes impliqués dans le processus d'épileptogénèse induit par une agression initiale du SNC (Voir partie « I. C. 4. Epileptogénèse ») et/ou de diminuer la sévérité de la maladie. Il s'agit donc d'un traitement préventif de développement des crises d'épilepsie. Plus tôt on intervient suite à l'agression initiale, plus les chances d'empêcher ou de ralentir l'épileptogénèse sont augmentées.

b. Les limites des stratégies « anti-épileptogénèses »

Pour mettre en place ces stratégies, il est nécessaire de pouvoir identifier les patients éligibles, c'est-à-dire susceptibles de développer une épilepsie suite à une agression initiale du SNC. Pour cela, il est nécessaire de trouver des marqueurs précoces permettant l'identification de ces patients. À l'heure actuelle, les principaux marqueurs précoces de l'épileptogénèse connus sont les suivants :

- Certaines activités cérébrales typiques détectables par EEG ;
- Des déficits cognitifs pouvant être décelés par des tests cognitifs ;
- Des taux plasmatiques élevés en interleukines-1- β détectables par prélèvements sanguins.

c. Les pistes de traitements « anti-épileptogénèses »

Compte tenu des découvertes récentes concernant l'épileptogénèse (Voir partie « I. C. 4. Epileptogénèse »), les nouvelles pistes de traitements explorées sont les suivantes :

- **Les traitements destinés à réparer la BHE ;**
- **Les traitements diminuant la neuroinflammation ;**

- **Les traitements modifiant l'expression de certains gènes.**

Ces approches thérapeutiques modifient la sévérité des épilepsies mais n'empêchent pas et ne retardent pas leur apparition. Effectivement, le processus d'épileptogenèse est mis en place par une multitude de mécanismes complexes dont nous ne connaissons pas encore tous les aspects.

❖ Les traitements destinés à bloquer l'ouverture de la BHE

À la surface de l'endothélium de la BHE se trouvent des molécules qui permettent l'adhésion des leucocytes à la BHE. Dans des conditions physiologiques, l'expression de ces molécules est diminuée et les leucocytes adhèrent peu à l'endothélium. Dans l'état de mal épileptique, l'expression de ces molécules est augmentée. L'adhésion des leucocytes à la BHE est augmentée. Lorsque ces leucocytes adhèrent à ces molécules de surface de l'endothélium de la BHE, celle-ci s'ouvre. Suite à l'ouverture de la BHE, les leucocytes et les protéines plasmatiques passent dans le tissu neuronal. Cela provoque alors une neuroinflammation responsable du développement des crises d'épilepsie (Figure 13).

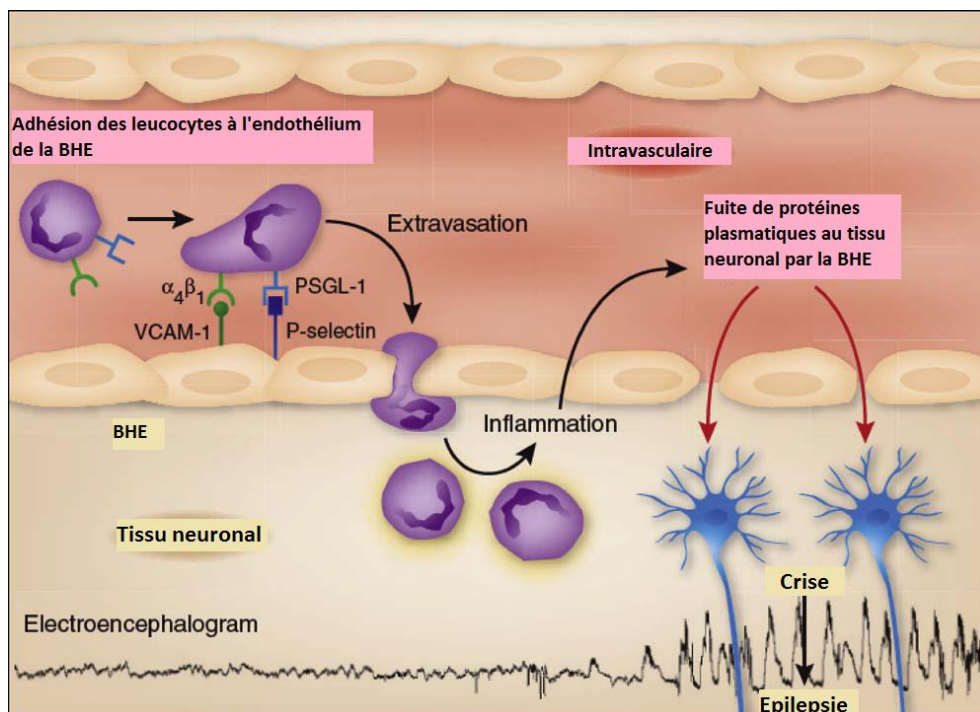


Figure 13: Rôles des leucocytes et de la BHE dans l'épileptogenèse

Inspirée modifiée de « Bernard C. Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. La Presse Médicale. 1 mars 2011;40(3):256-64. » [\[13\]](#)

Le but de la stratégie thérapeutique consisterait à bloquer l'adhésion des leucocytes aux molécules de surface de la BHE suite à l'agression initiale. Cela empêcherait la perméabilisation de la BHE, le passage des leucocytes et des protéines plasmatiques dans le tissu neuronal, la neuroinflammation pour *in fine* diminuer la sévérité des crises d'épilepsie.

❖ Les traitements diminuant la neuroinflammation

Une autre piste thérapeutique intéressante visant les mécanismes de l'épileptogenèse est de viser directement les acteurs de la neuroinflammation en bloquant des protéines HMGB1 présentes à la surface des cellules neuronales en souffrance ou des récepteurs TLR4 (Voir partie « I. C. 4. Epileptogenèse »).

❖ Les traitements modifiant les gènes d'intérêt de l'épileptogenèse

Pour l'instant, les chercheurs ne se sont intéressés en priorité qu'à certains gènes pouvant avoir un lien avec l'épileptogenèse. Ils ont observé que le gène Cav3.2 qui code une sous-unité d'un canal Ca^{2+} est transitoirement surexprimé juste après une agression initiale du SNC. Ce gène surexprimé induit alors une production importante de protéine Cav3.2. Cette protéine est responsable d'une hyperexcitabilité neuronale. Sur les modèles de souris n'exprimant plus la protéine Cav3.2, il a été observé que l'apparition des épilepsies est retardée et la maladie est moins sévère après l'agression initiale par rapport au groupe de souris témoins. Nous pouvons en déduire que ce gène Cav3.2 est une piste intéressante pour cibler le phénomène d'épileptogenèse.

Une autre piste intéressante consiste à cibler le gène NRFS qui est surexprimé après un état de mal épileptique. Ce gène a la capacité de contrôler l'expression de plusieurs centaines d'autres gènes responsables de la transformation d'un cerveau sain en un cerveau épileptique. Les stratégies thérapeutiques en cours de recherche pour modifier l'action de ce gène NRFS consisteraient à agir soit directement sur le gène lui-même soit sur les mécanismes responsables de la surexpression de ce gène.

6. Autres médicaments en cours d'essais cliniques [72,77]

Les autres médicaments utilisés en traitements de fond des épilepsies encore en cours d'essais cliniques sont décrits dans le [Tableau X](#) ci-dessous :

Médicaments en cours d'essai clinique	Mécanisme(s) d'action
Allopregnanolone	Modulateur allostérique positif des récepteurs GABA-A synaptiques et extra-synaptiques
Ganaxolone	Peu connu mais probablement semblable à celui de l'allopregnanolone
Selurampanel	Antagoniste compétitif des récepteurs AMPA et kaïnate
ICA-105665	Activation des canaux Kv7 neuronaux
Cénobamate : YKP3089	Inactivation sélective de canaux Na ⁺ neuronaux Augmentation de la libération présynaptique de GABA
JNJ-26489112	Mal connu
UCB0942	Inconnu
Bumétamide	Co-transporteur Na ⁺ -K ⁺ -Cl ⁻
Fenfluramine	Dérivé amphétaminique
Nalutozan	Agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A

Tableau X: Mécanismes d'action des médicaments contre les épilepsies en cours d'essais cliniques
Inspiré de « Zaccara G, Schmidt D. Do traditional anti-seizure drugs have a future? A review of potential anti-seizure drugs in clinical development. Pharmacological Research. 1 févr 2016;104:38-48. » [\[77\]](#)

III. Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients épileptiques pharmacorésistants

A. Délivrance de MAE

1. Généralités

Les patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante peuvent présenter un certain nombre de difficultés liées à leur traitement sous MAE. Effectivement, ce dernier peut s'avérer complexe et souvent changeant à cause de difficultés à équilibrer la maladie tout en garantissant une qualité de vie optimale. Un patient mal informé au sujet de son traitement médicamenteux peut vite être découragé en le mettant entre parenthèses. Il est donc important que le pharmacien d'officine lui transmette les connaissances nécessaires au sujet de son traitement et assure un suivi optimal de sa réussite.

2. Législations des MAE [55-61]

Le pharmacien d'officine doit s'assurer que la législation des ordonnances sur lesquelles sont prescrits les MAE soit bien respectée. Effectivement, certains MAE suivent des législations particulières telles que :

- La prescription uniquement réservée aux neurologues et aux pédiatres : rufinamide ;
- La prescription initiale réservée aux neurologues et aux pédiatres : midazolam, clonazépam, valproate, vigabatrin et stiripentol ;
- La prescription initiale hospitalière : stiripentol ;
- Celle relative aux médicaments anxiolytiques : diazépam et clobazam ;
- Celle relative aux médicaments assimilés stupéfiants : midazolam et clonazépam.

Ces législations permettent d'assurer un suivi médical régulier du patient dont l'issue est d'assurer sa sécurité vis-à-vis de son traitement notamment en ce qui concerne leurs EI. En s'assurant que le patient suit convenablement la législation de son traitement, le pharmacien s'assure en parallèle que le patient est correctement suivi par le corps médical.

3. Surveillance des IM [62]

Le pharmacien d'officine doit s'assurer que l'ensemble des traitements pris par le patient ne présente aucune IM mettant en jeu la santé du patient ni même l'équilibre de ses traitements. Effectivement, beaucoup de MAE présentent des IM impactant les concentrations plasmatiques soit des MAE eux-mêmes soit des molécules avec lesquelles ils interagissent (Voir partie « II. B. 4. Interactions médicamenteuses »). Le risque d'IM est d'autant plus important que le nombre de molécules prescrites augmente. Le pharmacien doit être particulièrement vigilant chez les patients épileptiques polymédiqués. Ces derniers concernent notamment les patients âgés, population particulièrement touchée par les épilepsies. Mais cela concerne aussi les patients présentant, en plus de leur(s) MAE, d'autres

médicaments relatifs à la prise en charge de leur maladie : traitement des comorbidités psychiatriques, traitement contre les EI des MAE, contraception, ...

Les IM concernant les MAE peuvent être de tous niveaux (CI, déconseillée, précaution d'emploi et prise en compte), et par conséquent avoir un impact différent. Le pharmacien doit donc tenir compte de ce niveau d'IM afin de prendre une décision raisonnable en ce qui concerne la délivrance de l'ordonnance. Le site « Thériaque » est un excellent outil permettant d'évaluer l'impact des IM présents sur une ordonnance ainsi que les mesures nécessaires à prendre.

La création d'un dossier pharmaceutique sur la Carte Vitale du patient peut être un bon outil afin de sécuriser le patient concernant les risques d'IM, surtout s'il doit être hospitalisé en urgence ou lorsqu'il est en déplacement.

4. Surveillance des doses et des posologies des MAE [32-61]

Par la suite, le pharmacien d'officine doit s'assurer que les doses et les posologies de l'ensemble des médicaments soient bien adaptées au patient. Le choix des posologies des MAE prescrites par le médecin doit tenir compte des éléments suivants :

- L'âge et le poids du patient ;
- Le syndrome épileptique dont souffre le patient ;
- S'il s'agit d'une instauration, d'une continuité ou d'une fin de traitement ;
- La présence ou non d'IM pouvant influencer sur les doses plasmatiques des traitements.

Pour aider le pharmacien d'officine à vérifier les doses et les posologies des médicaments prescrits, des recommandations figurent dans les résumés des caractéristiques du produit de chacun des médicaments en tenant compte des éléments décrits ci-dessus. Certains MAE nécessitent une augmentation progressive des doses à leur instauration afin de limiter la survenue d'EI voire d'intoxication relative à ces molécules. D'autres nécessitent une diminution progressive des doses à l'arrêt du traitement afin d'éviter des syndromes de sevrage. Les posologies et les doses de MAE prescrites peuvent complètement varier d'un patient à un autre. Quel que soit le patient, le but est d'obtenir la dose la plus faible possible permettant un équilibre thérapeutique en limitant au mieux la survenue d'EI.

Parallèlement, le pharmacien d'officine doit bien insister auprès du patient de la réalisation régulière de dosages plasmatiques pour le suivi des traitements par valproate, barbituriques, carbamazépine et hydantoïnes.

5. Conseils sur les EI des MAE [32-61]

De plus, le pharmacien doit avoir une connaissance des EI des MAE afin d'expliquer au patient comment agir en cas de survenue (Voir partie « II.B.5. Effets indésirables »).

En effet, certains d'entre eux sont graves et peuvent traduire une toxicité du MAE en question. Dans ce cas, suivant le MAE incriminé et la nature de l'EI, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter immédiatement le traitement ou de demander l'avis du médecin prescripteur. La survenue de ces EI perceptibles doit être étroitement surveillée par le patient. D'autres EI ne peuvent être détectés que par la réalisation d'examens cliniques et d'analyses biologiques. Il est donc important que le pharmacien encourage le patient à les réaliser tels qu'ils sont prescrits par son médecin.

D'autres EI peuvent être évités par la prise d'autre(s) médicament(s). Il peut même arriver qu'une fois sortie d'une consultation ou d'hospitalisation en service de neurologie, le patient ne comprenne pas l'utilité de la prescription de ce(s) médicament(s). Il est important que le pharmacien prenne le temps de rechercher les causes éventuelles de la prescription de ces médicaments et faire comprendre au patient leur impact dans sa prise en charge.

D'autres EI moins graves mais impactant la qualité de vie du patient peuvent survenir. Pour certains, le pharmacien d'officine peut être amené à donner à son patient des conseils associés permettant de diminuer leur intensité ou prévenir leur survenue.

6. Surveillance de l'observance du patient [78]

Le plus important dans la réussite de l'équilibre de la maladie épileptique reste la bonne observance du patient de son traitement par MAE. Effectivement, beaucoup de patients rechutent dans leur maladie suite à un problème d'observance de leur traitement. Si le patient présente des problèmes d'observance, il est important qu'il en parle à son médecin et son pharmacien afin de trouver des solutions pour l'améliorer. De plus, s'il n'en parle pas, le neurologue peut croire que les MAE ne fonctionnent pas alors qu'ils pourraient l'être s'ils sont pris correctement, ce qui peut diminuer les chances de réussite thérapeutique.

La bonne observance du traitement sous MAE ne peut être acquise uniquement si la prise en charge du patient est réalisée dans les meilleures conditions. Cela signifie donc que le traitement médicamenteux prescrit doit répondre aux conditions suivantes :

- Il est bien adapté à la maladie dont souffre le patient ;
- Sa prise et sa forme galénique sont adaptées au patient ;
- Le patient tolère bien son traitement et ressent le moins d'EI possible.

Afin de garantir une efficacité thérapeutique continue dans le temps, le traitement sous MAE doit être réalisé de manière continue, quotidiennement et sans interruption. Il doit être pris à des horaires fixes adaptés au rythme de vie du patient afin d'éviter les risques d'oubli de prises.

La notice de la plupart des MAE possède un protocole adapté si jamais le patient oublie de prendre une dose de médicament. Ces protocoles décrivent ce que le patient doit faire en fonction du nombre d'heures séparant l'heure habituelle de prise et celle où il se

rend compte de l'oubli. D'une façon générale, il est possible de rattraper la dose de médicament oubliée dans les 3 heures qui suivent l'heure habituelle. Au-delà de ce délai de 3 heures, le patient attendra la dose suivante pour la prendre comme d'habitude. Le patient ne doit en aucun cas prendre une double dose de médicament pour rattraper la dose manquée. Dans tous les cas, il est conseillé au patient de noter sur un carnet de suivi ou un agenda tout oubli de prise de son médicament et d'en faire part à son médecin neurologue lors de sa prochaine consultation.

Voici quelques astuces aidant à éviter les oublis de prises de médicament à proposer aux patients :

- Utiliser un pilulier ;
- Programmer des alarmes ou des SMS de rappels sur son téléphone portable ;
- Mettre un post-it à un endroit précis ;
- Utiliser un calendrier pour cocher le jour après chaque prise de MAE.

En cas de vomissement qui suit la prise du médicament, il est conseillé au patient qu'il reprenne cette dose uniquement s'il vomit dans les 30 minutes qui suivent la prise. Au-delà de ce délai, il ne doit pas reprendre une dose de traitement.

Le pharmacien peut évaluer l'observance du patient en examinant la régularité du renouvellement de ses ordonnances, notamment à l'aide du Dossier Pharmaceutique si le patient en a un. De plus, il peut l'évaluer à l'aide du « Questionnaire d'évaluation de l'observance » (Annexe n°1) [79].

Pour éviter que le patient ne soit en panne de médicament, il est important qu'il ait toujours au minimum une semaine de traitement d'avance chez lui et en cas d'imprévu une ou deux prises de traitement sur lui ainsi que son ordonnance et sa Carte Vitale.

B. Gestes d'urgence en cas de crises d'épilepsie

1. Rôles du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients épileptiques dans la gestion de leurs crises

Les patients épileptiques pharmacorésistants sont sujets à faire régulièrement des crises. La gestion de ces dernières se fait à l'aide d'un protocole précis donné par leur équipe de soignants du service de neurologie avec parfois l'utilisation de MAE d'urgence.

Les pharmaciens d'officine ne présentent pas la qualification pour former leurs patients épileptiques et leur entourage concernant les gestes de secours en cas de survenue de crises. Mais il est déjà arrivé à plusieurs d'entre eux de se retrouver dans une situation de gestion d'un de leur patient en train de faire une crise d'épilepsie dans leur officine. Les paragraphes qui suivent ont pour but d'expliquer les bons gestes que le pharmacien doit adopter et les mauvais qu'il ne doit pas faire lorsque cette situation se présente.

Toutefois, le pharmacien d'officine a pour devoir d'expliquer le fonctionnement des MAE d'urgence pouvant être administrés à certains patients lors de crises graves et durables.

2. Conseils pour prévenir les accidents induits par les crises [80]

Comme les crises d'épilepsie peuvent arriver de façon imprévue, le patient peut alors en faire une dans un lieu ou une situation le mettant en danger. Pour cela, quelques conseils peuvent être appliqués afin de prévenir ces situations à risque.

Par exemple, lors de déplacements à pieds ou en transports en commun sur la voie publique, le patient doit choisir un parcours qui le mettra le moins possible en danger en cas de perte de connaissance. Si le patient chute quand il fait des crises, il doit éviter de marcher au bord des cours d'eau et des rues avec beaucoup de circulation, ni de rester à attendre au bord des quais de bus, de trains et de métro.

Pour les patients qui font des crises avec aura, il est important qu'ils se mettent en sécurité dès le début de l'aura.

Pour anticiper toute complication secondaire aux crises d'épilepsie, il est recommandé, dans la mesure du possible, que chaque patient possède systématiquement sur lui les documents et produits suivants :

- Un **document** signalant que le patient est épileptique comportant aussi un **numéro de téléphone** à appeler ainsi qu'un **protocole** à suivre en cas de crise ;
- Une copie de l'ordonnance où sont prescrits les MAE de fond et éventuellement ceux d'urgence.

3. Description des gestes pour secourir un patient en crise d'épilepsie [80-82]

Les gestes d'urgence à adopter pour secourir un patient faisant une crise d'épilepsie ne seront pas les mêmes suivant le type de crise dont souffre ce patient. C'est pourquoi, il est recommandé aux patients épileptiques d'avoir toujours à disposition sur eux un protocole expliquant les gestes d'urgence à réaliser quand ils font une crise. Ce protocole peut constituer une aide précieuse à une tierce personne témoin de la crise pour savoir les bons gestes à adopter.

L'annexe n°2 [80-83] est une fiche pratique destinée aux pharmaciens d'officine expliquant de façon générale comment secourir un patient faisant une crise d'épilepsie, notamment si ce dernier ne présente sur lui aucun protocole d'urgence.

4. Utilisation des MAE d'urgence [80-81]

a. Description du protocole d'utilisation des MAE d'urgence

Pour les patients sujets à un état de mal épileptique ou des crises d'épilepsie de longue durée, des MAE de types benzodiazépines peuvent être prescrites en traitement d'urgence. Il s'agit soit du **VALIUM® par voie intra-rectal (Diazépam)** soit du **BUCCOLAM® (Midazolam)**.

Ces traitements permettent de diminuer le temps et la sévérité de la crise afin d'éviter la survenue de lésions irréversibles et l'hospitalisation du patient. Ils ne doivent pas être administrés à chaque fois que le patient fait une crise d'épilepsie. Effectivement, ils doivent être administrés uniquement si la crise dépasse une durée précisée par le neurologue sur l'ordonnance du patient.

L'administration de ce traitement d'urgence ne se réalise qu'après appel du SAMU et l'autorisation du médecin régulateur et dans la mesure où la personne assistant le patient en crise se sent en capacité de le faire. En cas de nécessiter d'administrer ce traitement, il est important de respecter la dose prescrite sur l'ordonnance du patient. Effectivement, en cas de surdosage, ces traitements peuvent induire des EI graves tels que des dépressions respiratoires.

Pour faciliter la réalisation de ce geste d'urgence, il est important que le patient ait toujours sur lui une ordonnance ou un protocole comportant les éléments suivants :

- Le nom et le dosage du traitement ;
- Les conditions et le moment où le traitement doit être administré ;
Par exemple, « administrer si la crise dure plus de x minutes ».
- La dose de traitement à administrer par crise ;
- Sa dose maximale à administrer par 24h ;
- Son mode d'administration ;
- Les règles à respecter si la crise n'est pas interrompue après l'administration du traitement.



Ordonnance

Articles L.322-3,3° et 4°, L.324-1 et R.161-45 du code de la sécurité sociale

CENTRE HOSPITALIER S		B
Mail P	C	- 41 B CEDEX
n° FINESS 41	- Tel: 02	
Conventionné		
Dr M	(interne)	

Nom : B
Prénom : C
Né(e) le : 06/12/2016
Poids : 17kg

Lc 06/07/2019

- 1) VALIUM intra rectal 10mg/2ml (0.5mg/kg-0.1ml/kg) : Faire 2 mL en intra-rectale après 5 minutes de crise convulsive, avec la seringue de 5mL prélever les 2 mL, mettre la seringue dans la canule rectale mise avant dans l'anus et injecter le produit, bien tenir 5 minutes. 1 boîte
 - Si persistante de la crise plus de 5 minutes après l'injection du VALIUM et appeler le 15.
 - Si récurrence de crise dans la journée cédant aussi sous VALIUM et appeler pour avis pédiatrique.
- 2) Une seringue de 5 mL
- 3) Une canule rectale
- 4) PARACETAMOL PO : 1 dose poids toutes les 6h si douleur ou $t^{\circ} > 38,5^{\circ}\text{C}$. 1 boîte

Figure 14: Exemple d'ordonnance décrivant le protocole justifiant l'administration du VALIUM® intra-rectal chez une enfant épileptique

b. Description commune aux deux MAE d'urgence

Le **Tableau XI** ci-dessous décrit les avantages et les inconvénients de chacun des MAE d'urgence :

MAE d'urgence	VALIUM® intra-rectal	BUCCOLAM®
Avantages	Administration adaptée si durant sa crise le patient a les symptômes suivants : hypersalivation, mâchonnements ou mouvements de la tête	Traitement prêt à l'emploi avec seringues pré-remplies en médicament Administration ne nécessitant pas de dénuder le patient Administration adaptée si durant la crise le patient a pour symptôme un relâchement des sphincters rectaux
Inconvénients	Traitement pas prêt à l'emploi qui nécessite de remplir la seringue en prélevant le médicament contenu dans l'ampoule Administration nécessitant de dénuder le patient Administration difficile si durant la crise le patient a pour symptôme un relâchement des sphincters rectaux	Administration difficile si durant sa crise le patient a les symptômes suivants : hypersalivation, mâchonnements ou mouvements de la tête

Tableau XI: Avantages et inconvénients de chaque MAE d'urgence

Inspiré de « Conduite à tenir en cas de crise | Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères [Internet]. Disponible sur: http://efappe.epilepsies.fr/?page_id=364 » [80] et « Emmanuelle ADR. Que faire en cas de crise convulsive [Internet]. MonPediatrie.net. 2015. Disponible sur: <https://www.monpediatre.net/que-faire-en-cas-de-crise-convulsive/> » [81]

Quel que soit le MAE d'urgence prescrit, le patient devra toujours avoir à sa disposition deux unités de traitement avec le matériel d'administration. De plus, il est nécessaire qu'il vérifie régulièrement les dates de péremption de ces traitements qui peuvent perdre en efficacité si celles-ci sont dépassées.

c. VALIUM® par voie intra-rectale (Diazépam)

La spécialité pharmaceutique du VALIUM® utilisé par voie intra-rectale correspond plus exactement au VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml solution injectable®. Comme son nom l'indique, il est initialement utilisé par voie injectable. Il peut être aussi utilisé par voie rectale comme « suppositoire liquide » en traitement d'urgence de crises d'épilepsie graves et/ou de longue durée.

Ce médicament se présente sous forme d'un liquide contenu dans une ampoule en verre. Ce liquide doit être administré dans l'anus du patient à l'aide d'une seringue sans aiguille sur laquelle une canule intra-rectale est insérée. Par contre, la boîte du VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml solution injectable® contient les ampoules de médicament, mais pas de seringue ni de canule intra-rectale. Il est donc nécessaire au moment de la délivrance de ce traitement que le pharmacien délivre en complément des seringues et des canules intra-rectales adaptées.

Généralement, ce traitement d'urgence est réservé aux nourrissons et aux enfants en bas âge.

L'annexe n°3 est une fiche destinée aux patients et aux pharmaciens d'officine décrivant l'utilisation du VALIUM® par voie intra-rectale [80-81, 84].

d. BUCCOLAM® (Midazolam)

Le BUCCOLAM® se présente sous forme d'un liquide contenu dans une seringue pré-remplie sans aiguille. Il doit être administré par voie intra-jugale, c'est-à-dire dans l'espace situé entre la gencive et la joue du patient.

L'annexe n°4 est une fiche destinée aux patients et aux pharmaciens d'officine décrivant l'utilisation du BUCCOLAM® réalisée par le laboratoire Shire. Elle est mise à disposition sur le site de l'ANSM [85].

En Janvier 2018, l'ANSM publie une information destinée aux professionnels de santé concernant les risques d'inhalation et d'ingestion de l'embout interne des seringues pré-remplies de BUCCOLAM®. Effectivement, certains lots de ces médicaments comportaient des défauts avec l'embout interne blanc resté fixé à l'extrémité de la seringue lors du retrait du capuchon rouge (Figure 15). Ce défaut augmente les risques que cet embout soit inhalé ou ingéré au moment de l'utilisation du produit. Par conséquent, il est important que le pharmacien d'officine signale la possibilité de ce défaut au patient et à son entourage lors de la délivrance du produit. En cas de présence de ce défaut, il est important que la personne

réalisant l'administration du BUCCOLAM® retire manuellement l'embout interne blanc fixé à l'extrémité de la seringue [86].

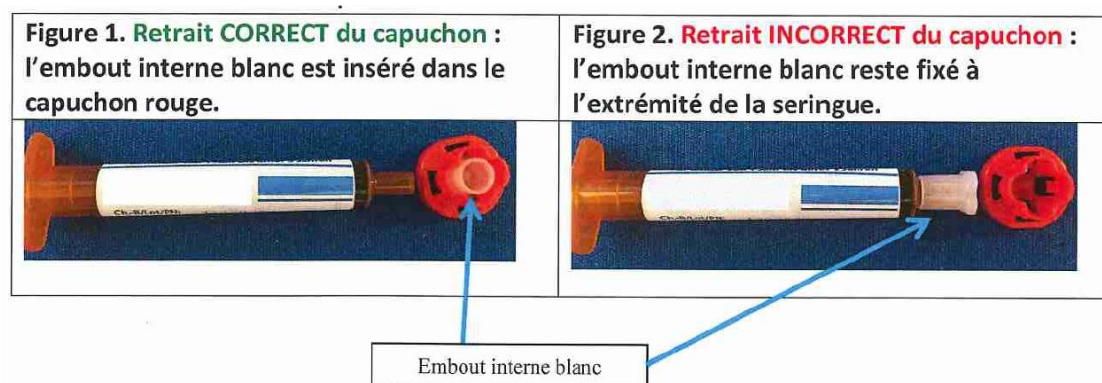


Figure 15: Illustrations des retraits correct et incorrect du capuchon des seringues pré-remplies de BUCCOLAM®

Inspirée de « ANSM, Delonca J, Brunel A-S. Lettre aux professionnels de santé - BUCCOLAM : avertissement lié au risque d'inhalation / ingestion du capuchon de seringues pré-remplies [Internet]. 2018 » [86]

C. Prise en charge des comorbidités psychiatriques chez le patient épileptique

1. Généralités [29]

Comme décrits dans les parties précédentes, les patients épileptiques pharmacorésistants sont plus sujets à développer des comorbidités psychiatriques que les patients épileptiques équilibrés. Cela peut concerner tous types de patients épileptiques pharmacorésistants même ceux qui ont subi une opération chirurgicale des épilepsies. Ces troubles ne doivent en aucun cas être négligés et nécessitent une prise en charge spécifique.

Dans cette prise en charge, un traitement médicamenteux peut être prescrit. Seulement, parmi les médicaments indiqués pour ces troubles psychiatriques, certains peuvent être délétères pour les patients épileptiques soit pour leurs effets pro-convulsivants et soit pour leurs interactions avec les MAE. Par conséquent, un certain nombre de recommandations sont à suivre concernant les molécules pouvant être prescrites en cas de troubles psychiatriques associés aux épilepsies.

Le pharmacien d'officine peut donc rencontrer des cas de patients épileptiques pharmacorésistants présentant des ordonnances plus complexes avec en plus des MAE des médicaments traitant des comorbidités psychiatriques. Il doit donc avoir connaissance des médicaments pouvant être prescrits ou non chez les patients concernés et ouvrir le dialogue

avec le prescripteur s'il constate une incompatibilité entre le traitement prescrit et l'état de santé du patient.

2. Impacts des MAE sur les comorbidités psychiatriques [87]

Comme décrit dans la partie « II. B. 1. Comment choisir le(s) MAE pour chaque patient ? », le choix du MAE pour chaque patient prend en compte la présence ou non de comorbidités, y compris celles relevant de la psychiatrie. Certains MAE peuvent être source de troubles psychiatriques tandis que d'autres ont des effets bénéfiques vis-à-vis d'eux. En cas de troubles psychiatriques secondaires à la prise d'un MAE identifié, deux stratégies peuvent être proposées : soit la dose de ce MAE est diminuée soit ce traitement est définitivement arrêté. Le [Tableau XII](#) ci-dessous présente les différents MAE délétères et ceux favorables vis-à-vis de différents troubles psychiatriques.

Comorbidités psychiatriques	MAE déconseillés	MAE recommandés
Dépression	Phénobarbital Vigabatrin Tiagabine Topimarat	Lamotrigine
Troubles psychotiques	Vigabatrin Topimarat Phénytoïne Lévétiracétam Pérampanel	Valproate
Anxiété	Lamotrigine Felbamate Lévétiracétam	Benzodiazépine Gabapentine Prégabaline
Agitation et/ou troubles du comportement et/ou risques de suicides	Lévétiracétam Pérampanel	Valproate

Tableau XII: MAE délétères et favorables en fonction du type de trouble psychiatrique présent chez un patient épileptique

Inspiré de « Brissart H, Maillard L, Derambure P. Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte: approche clinique et pratique. Louvain-la-Neuve Paris: De Boeck supérieur; 2018. (Collection neuropsychologie). » [87]

3. Traitement des dépressions associées aux épilepsies [29, 87]

Il y a encore quelques années, les recommandations déconseillaient l'utilisation chez les patients épileptiques d'antidépresseurs, qui se présentaient comme plus à risque de déséquilibre de la maladie. Mais avec l'avancée de la science, il est possible d'utiliser cette classe de médicaments chez ces patients tout en suivant un certain nombre de recommandations décrites ci-dessous.

En cas de dépression, la classe d'antidépresseur utilisée en première intention chez le patient épileptique est l'inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS). Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés en toute dernière intention, car ils abaissent le seuil épileptogène et ont des effets pro-convulsivants notamment le clomipramine et la maprotiline (Voir « Annexe n°5 : Liste des médicaments pro-convulsivants » [88-89]).

Les antidépresseurs ISRS utilisés en première intention sont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline car ce sont ceux qui interagissent le moins avec les MAE. Ils augmentent les risques de survenue d'hyponatrémie, elle-même facteur de risque de crises convulsives. Ce risque d'hyponatrémie est augmenté si ces ISRS sont associés à des MAE hyponatrémiants tels que la carbamazépine et l'oxcarbazépine. Donc, l'utilisation de ces ISRS chez les patients épileptiques nécessite une surveillance régulière de la natrémie.

4. Traitement des troubles anxieux associés aux épilepsies [29, 87]

La prise en charge de troubles anxieux chroniques chez le patient épileptique ne diffère pas de celle de la population générale : elle nécessite un traitement médicamenteux au long court et une thérapie cognitive et comportementale. En traitement médicamenteux de fond, il est recommandé d'utiliser soit des antidépresseurs ISRS soit certains MAE ayant des propriétés anxiolytiques (benzodiazépines, prégabaline ou gabapentine). Les benzodiazépines anxiolytiques sans propriété antiépileptique ne doivent être utilisées que ponctuellement dans le temps.

Pour les patients souffrant de troubles anxieux post-ictaux, un bref traitement sous clobazam (URBANYL®) est recommandé une fois la crise terminée.

5. Traitement des troubles psychotiques associés aux épilepsies [29, 87]

La prise en charge des troubles psychotiques inter-ictaux ne diffère pas beaucoup de celle du patient non épileptique, avec la mise en place d'un traitement par médicament antipsychotique de fond. Par contre, pour les patients souffrant de troubles psychotiques post-ictaux, seul un bref traitement médicamenteux suivant la crise suffira.

Le recours aux médicaments antipsychotiques est tout à fait possible chez les patients épileptiques même traités par un MAE. En revanche, un certain nombre de ces antipsychotiques augmentent les risques de survenue de crises d'épilepsie (Voir « Annexe n°5 : Liste des médicaments pro-convulsivants » [88-89]). Ceux utilisés en première intention sont l'aripiprazole et la rispéridone car ce sont les moins pro-convulsivants et ceux présentant le moins d'IM avec les MAE.

6. Les thérapies alternatives

Malgré le manque de données scientifiques prouvant leur efficacité thérapeutique, d'autres thérapies dites alternatives peuvent être proposées aux patients épileptiques, en plus de leur traitement médicamenteux prescrit, afin d'améliorer les troubles psychiatriques et leur qualité de vie. Ces thérapies peuvent toucher différents domaines : l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, le sport, les activités de relaxation et de méditation, l'acupuncture et l'hypnose.

Le pharmacien d'officine peut notamment proposer de l'homéopathie, de l'aromathérapie et de la phytothérapie tout en respectant certaines précautions (Voir partie « III. F. Automédication chez le patient épileptique »).

D. Accompagnement du patient épileptique sous régime cétogène

1. Généralités

Comme il a été dit dans la partie « II.C.3 », le régime cétogène présente beaucoup de contraintes pour les patients qui le suivent en matière d'apports nutritionnels. Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans l'accompagnement de ces patients notamment dans :

- Le choix de la formulation des médicaments destinés à ces patients ;
- La prise en charge des EI du régime ;
- La prise en charge de maladies bénignes intercurrentes de ces patients.

2. Impacts de la formulation des médicaments sur le régime cétogène [90-92]

Lorsque le pharmacien d'officine est sollicité pour un acte concernant un patient épileptique suivant un régime cétogène, il doit être très vigilant sur les produits pharmaceutiques conseillés qui peuvent nuire à l'équilibre de ce régime. Effectivement certains de ces produits, par leurs apports glucidiques et caloriques, peuvent rompre la

cétose du régime et déclencher des crises d'épilepsie. La prise en compte de ces apports glucidiques et caloriques médicamenteux concernent tous les médicaments pouvant être pris par le patient épileptique : les MAE prescrits, les médicaments pour lutter contre les EI des MAE et du régime cétogène et ceux contre les maladies bénignes intercurrentes.

Les spécialités pharmaceutiques pouvant nuire à l'équilibre du régime cétogène sont celles qui contiennent des glucides assimilables dans l'organisme qui suivent : **glucose, mannitol, sorbitol, dextrinemaltose, lactose, fructose, saccharose, amidon, maltitol, lactitol, xylitol, isomalt et tagatose**. En revanche, les sucres non assimilés par l'organisme peuvent être pris par les patients sous régime cétogène tels que la cellulose, le lactulose ou la saccharine sodique.

Généralement, la majorité des spécialités déconseillées lors d'un régime cétogène se présente sous formes buvables. Les formes galéniques à privilégier sont les suppositoires et les injectables.

De plus en plus de services de neurologie proposant le régime cétogène à leur patient disposent d'outils d'aide à la prescription de spécialités pharmaceutiques présentant le moins de nuisance à l'équilibre du régime cétogène pour un patient donné. Ces outils se présentent sous forme de tableurs ou d'arbres décisionnels où sont pris en compte la nature des excipients et leurs quantités contenues dans les spécialités pharmaceutiques couramment utilisées dans cette population de patients : les antalgiques, les MAE, les anti-infectieux, les suppléments en vitamines et en oligoéléments.

La forme galénique et le laboratoire des spécialités pharmaceutiques prescrites par le médecin pour un patient sous régime cétogène devront figurer avec précision sur l'ordonnance de façon à ce que le pharmacien délivre avec exactitude le médicament adéquat au régime. C'est pourquoi, Il est recommandé que les médecins inscrivent sur l'ordonnance la mention « Non substituable » à côté de ces médicaments prescrits.

Si le pharmacien d'officine se trouve dans une situation où il est sollicité pour conseiller une spécialité pharmaceutique pour un patient sous régime cétogène, plusieurs solutions s'imposent :

- Soit il lui délivre une spécialité pharmaceutique ne contenant aucun excipient déconseillé au régime ;
- Soit il lui conseille une spécialité pour laquelle il doit calculer les quantités glucidiques et caloriques apportées par la spécialité et de les déduire des apports alimentaires le temps du traitement.

Pour connaître les apports glucidiques et caloriques d'une spécialité pharmaceutique, il est important de connaître la composition qualitative et quantitative et les valeurs

caloriques de chaque principe actif et excipient de cette spécialité. Les outils pouvant aider le pharmacien dans son analyse sont le VIDAL, le site « Thériaque » ainsi que les informations obtenues auprès du laboratoire fabricant. Une liste répertoriant les apports glucidiques et caloriques des principaux médicaments pouvant être prescrits chez les enfants épileptiques suivant un régime cétogène a été réalisé en 2009 dans le cadre d'une thèse d'exercice pour le diplôme de docteur en pharmacie [82]. Cependant, il est important que le pharmacien actualise ses connaissances concernant la composition d'une spécialité pharmaceutique car celle-ci peut être modifiée à tout moment par son laboratoire fabricant.

Le pharmacien doit notamment se méfier des spécialités pharmaceutiques portant l'allégation « sans sucre ». Celles-ci ne contiennent pas de glucides déconseillés chez les diabétiques. Cependant, elles peuvent contenir d'autres sucres ayant peu d'impact sur la glycémie mais qui peuvent rompre la cétose induite par le régime cétogène.

3. Gestion des EI du régime cétogène [66-68, 92]

a. Généralités

Comme décrit dans la partie « II.C.3.g », le régime cétogène peut induire des EI nécessitant des prises en charge spécifiques. Ces prises en charge sont personnalisées pour chaque patient suivant le type de régime qu'il suit et les protocoles imposés par son neurologue. Les paragraphes ci-dessous expliquent pour chaque EI les types de produits pharmaceutiques pouvant être délivrés en officine et leur mode d'utilisation pour une prise en charge ambulatoire.

b. En cas dysphagies

En cas de difficultés pour le patient de s'alimenter, en cas de maux de gorge par exemple, il est recommandé de maintenir le régime cétogène en privilégiant les aliments lisses, liquides et froids ou tièdes.

c. Gestion des troubles digestifs

La constipation peut être traitée par une alimentation plus riche en fibres et une bonne hydratation avec de l'eau alcaline. De plus, il est possible d'utiliser des médicaments laxatifs tels que le lactulose, le macrogol et le psyllium blond ou encore des suppositoires à la glycérine.

En cas de vomissement ou de diarrhée avec beaucoup de pertes liquidienne, le neurologue peut préconiser la prise de sachets de solutions de réhydratation orale. Étant donné que chaque sachet apporte 4 g de glucides, le protocole de leur utilisation ne sera pas

le même suivant le type de régime cétogène prescrit et ne correspondra pas forcément à l'utilisation conventionnelle du produit. Dans certains cas, le sachet devra être dilué dans 200 mL d'eau tandis que dans d'autres, il sera dilué dans 400 mL d'eau. De plus, il peut être recommandé d'ajouter à la préparation une certaine quantité de chlorure de sodium ou de sel de table ou de bicarbonate de sodium.

Les vomissements peuvent être soulagés par la prise d'un anti-émétique de préférence sous forme de suppositoire.

d. Gestion des carences en vitamines, minéraux et oligoéléments

À cause des apports limités en fruits, légumes, céréales et produits laitiers, certains patients sous régime cétogène peuvent présenter des carences en tous types de vitamines et oligo-éléments. Une supplémentation peut alors s'avérer nécessaire quand le régime est maintenu plus de 3 mois consécutifs. Toutefois, les patients suivant un régime cétogène partiellement ou totalement sous KETOCAL® n'ont pas besoin de cette supplémentation en vitamines et oligoéléments car cette spécialité en contient déjà.

Dans les services mettant en place le régime cétogène, les neurologues prescrivent systématiquement pour tous les patients une supplémentation en vitamine D et en calcium nécessaire à la croissance et la consolidation des os. En plus de cela, selon les données biologiques de chaque patient, les neurologues peuvent prescrire d'autres supplémentations en vitamines, minéraux et oligo-éléments. Ces supplémentations sont souvent réalisées à l'aide de spécialités sans glucides contenant tous types de vitamines et de minéraux répondant aux besoins nutritionnels recommandés (ALVITYL Vitalité® ou AZINC Optimal®).

e. Gestion des hypoglycémies

La prise en charge de l'hypoglycémie du patient sous régime cétogène dépend de plusieurs critères. En cas d'hypoglycémie avec signes cliniques sans trouble de la conscience, le patient doit prendre du sucre *per os* et les surveillances de la glycémie doivent être rapprochées. En cas d'hypoglycémie avec troubles de la conscience, le patient doit être hospitalisé pour être perfusé avec un bolus glucosé. Dans cette dernière situation, l'arrêt du régime sera alors discuté.

f. Prévention des calculs rénaux

En cas de risque de survenue de calculs rénaux, une supplémentation en citrate de potassium accompagnée d'une bonne hydratation peut être recommandée au patient.

4. Sites Internet recommandés

Pour mieux accompagner les patients et leurs familles dans le traitement sous régime cétogène, voici quelques exemples de sites Internet certifiés et recommandés par les professionnels de santé des services de neurologie prescrivant ce régime. Ces sites adaptés pour le public expliquent avec un langage adapté le principe du régime cétogène, exposent des idées de recettes et des conseils pour cuisiner et composer des repas tout en respectant au mieux le régime prescrit par le neurologue :

- **Mon régime cétogène [93]:**
<https://monregimecetogene.fr/index.php>
- **Régime cétogène : Mon livret de recettes [94] :**
https://www.nutricia.fr/fileadmin/Pdf/livret_recette_ketocal.pdf
- **Cétojaime [95]:**
<https://www.cetojaime.com/fr/connexion-3.html>

E. Prise en charge de la femme épileptique pharmacorésistante [96-97]

1. Généralités

À ce jour, nous dénombrons 300 000 patientes épileptiques en France. Ces patientes doivent faire face à des aspects spécifiques de leur maladie liés aux effets des crises et des MAE sur leur fonction hormonale, leur sexualité et leur projet de grossesse. Par ces aspects, la prise en charge d'une patiente épileptique diffère de celle d'un homme épileptique. De plus, elle peut s'avérer plus complexe pour les patientes souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante.

Pouvant être confronté à ces cas de figure, le pharmacien d'officine doit donc avoir un bagage de connaissances permettant de les gérer au mieux.

2. Les épilepsies cataméniales

Une **épilepsie cataméniale** correspond à une exacerbation de la fréquence des crises d'épilepsie durant une phase déterminée du cycle menstruel. Elle toucherait 35 % des femmes épileptiques et est fréquemment associée à une pharmacorésistance. La physiopathologie des épilepsies cataméniales s'explique par les propriétés neuroactives des hormones sexuelles féminines dont les taux sanguins varient au cours du cycle menstruel. Effectivement, de façon simplifiée, l'œstradiol aurait des propriétés plutôt proépileptiques tandis que la progestérone aurait des propriétés antiépileptiques.

Nous pouvons distinguer 3 types de crises d'épilepsie cataméniales :

- **Les crises périmenstruelles** : elles surviennent sur une période de 3 jours avant ou après la survenue des menstruations et seraient dues à l'effondrement prémenstruel des taux de progestérone ;
- **Les crises périovulatoires** : elles surviennent sur une période de 5 jours autour de l'ovulation et seraient liées au pic d'œstradiol ;
- **Les crises anovulatoires** : elles surviennent dans la deuxième période de la phase lutéale du cycle menstruel durant laquelle le taux de progestérone est constamment bas.

Pour lutter contre ces crises cataméniales, différentes approches thérapeutiques peuvent être proposées et le pharmacien d'officine peut se retrouver confronté à des cas de patientes pour lesquelles des médicaments décrits ci-dessous peuvent leur être prescrits.

Pour les patientes ayant des menstruations régulières un traitement renforçant les taux circulants en progestérone peut être aussi proposé. Seulement, parmi toutes les études établies à ce sujet, ce traitement ne serait efficace que pour les patientes souffrant de crises cataméniales de type périmenstruelles. Dans ce cas, il peut être prescrit pour ces patientes 200 mg de progestérone naturelle à prendre 3 fois par jour soit en continu soit du 14^e au 28^e jour du cycle menstruel. De plus, il peut être proposé pour les patientes ayant des règles régulières en plus du traitement antiépileptique de fond, un MAE d'action rapide (tel que le clobazam) à prendre durant les moments du cycle menstruel identifiés comme aggravant les crises [98].

3. La contraception

La contraception s'avère cruciale pour les patientes épileptiques chez qui la grossesse doit absolument être programmée. Elle est d'autant plus importante quand il s'agit de patientes épileptiques pharmacorésistantes, étant donné que les crises persistantes chez elles peuvent avoir un impact sur le fœtus.

Le choix de la méthode contraceptive de la patiente épileptique demande un travail de précisions pour les raisons suivantes :

- Certains MAE diminuent l'efficacité de certaines méthodes contraceptives.
- Certaines méthodes contraceptives diminuent l'efficacité de certains MAE.
- 28 % des patientes épileptiques subissent une augmentation de la fréquence des crises après instauration d'une contraception hormonale.

Différentes recommandations ont été soumises par l'Organisation Mondiale de la Santé en ce qui concerne le choix de la méthode contraceptive en fonction des MAE pris par

la patiente. Le dispositif intra-utérin hormonal ou au cuivre reste la méthode contraceptive de choix pour toutes les patientes épileptiques quel que soient le(s) MAE qu'elles prennent. Pour les patientes suivant un traitement par MAE inducteur enzymatique, la plupart des méthodes contraceptives hormonales sont déconseillées ([Tableau XIII](#)). De plus, pour cette même population, il n'est pas établi que la pilule du lendemain soit efficace, même en augmentant ses doses. La seule méthode de contraception d'urgence pouvant être proposée par ces femmes est le dispositif intra-utérin au cuivre d'urgence.

MAE inducteurs enzymatiques	Méthodes contraceptives conseillées	Méthodes contraceptives déconseillées
Phénobarbital Phénytoïne, Fosphénytoïne Carbamazépine Oxcarbazépine Eslicarbazépine Topiramate (au-delà de 200mg/jour) Felbamate Rufinamide	Dispositif intra-utérin au cuivre Dispositif intra-utérin hormonal Méthodes barrières Acétate de médroxyprogestérone injectable	Contraceptions œstroprogestative et progestative : sous forme orale, de patch, d'anneau vaginal ou d'implant Contraception d'urgence

Tableau XIII: Méthodes contraceptives autorisées et déconseillées sous MAE inducteurs enzymatiques
 Inspiré de « Dupont S. Spécificités de la prise en charge de la femme épileptique. La Presse Médicale. 1 mars 2018;47(3):251-60. » [\[96\]](#)

Pour les patientes traitées par MAE non inducteurs enzymatiques, toutes les contraceptions existantes sont possibles avec néanmoins quelques précautions pour certaines de ces MAE. Effectivement, la lamotrigine et le valproate ne diminuent pas l'efficacité des contraceptions hormonales mais ces dernières peuvent diminuer les taux plasmatiques circulants de ces MAE. Donc, en cas d'association d'une contraception hormonale avec ces 2 MAE, il convient de surveiller les taux plasmatiques des MAE et éventuellement d'augmenter leurs doses.

4. Le projet de grossesse

a. Programmation de la grossesse

Dans tous les cas, un projet de grossesse chez une patiente épileptique pharmacorésistante nécessite une programmation et une information concertée du couple

avec une consultation pré-conceptionnelle. L'adaptation du traitement sous MAE peut être nécessaire avant la mise en place de la grossesse : cela peut se caractériser soit par l'arrêt du traitement, soit une diminution du nombre et/ou de la posologie des MAE soit par la substitution d'un MAE très tératogène par un autre. De plus, afin de diminuer au mieux les risques de malformation secondaires à certains MAE, il est recommandé que la patiente suive un traitement quotidien de 5 mg d'acide folique dans les 2-3 mois avant le début de la grossesse puis pendant au moins les 4 premiers mois de grossesse.

b. Risques liés aux crises d'épilepsie

Chez une femme épileptique enceinte, les crises d'épilepsie peuvent représenter un danger non seulement pour elle, mais aussi pour le fœtus, surtout en cas de crises tonico-cloniques généralisées. Effectivement, ces crises peuvent conduire à des accidents traumatiques, des diminutions d'apports en oxygène et des souffrances fœtales et des fausses-couches. Il est donc important alors que la patiente suive correctement le traitement par MAE qui lui a été prescrit.

c. Risques liés au MAE [99]

Des études statistiques montrent une augmentation significative des risques tératogènes chez les femmes traitées par MAE pendant la grossesse. Ces effets tératogènes se manifestent par des malformations et/ou des troubles neuro-développementaux du fœtus. Cependant, ces risques tératogènes dépendent de 3 paramètres : le MAE choisi, sa dose et le nombre de MAE prescrits. Effectivement, plus la dose et le nombre de MAE prescrits sont élevés, plus ce risque tératogène augmente. De plus, certains MAE présentent un pouvoir tératogène plus ou moins avéré. Ces risques observés pour chacun des MAE sont décrits dans les deux tableaux ci-dessous ([Figures 16](#) et [17](#)).

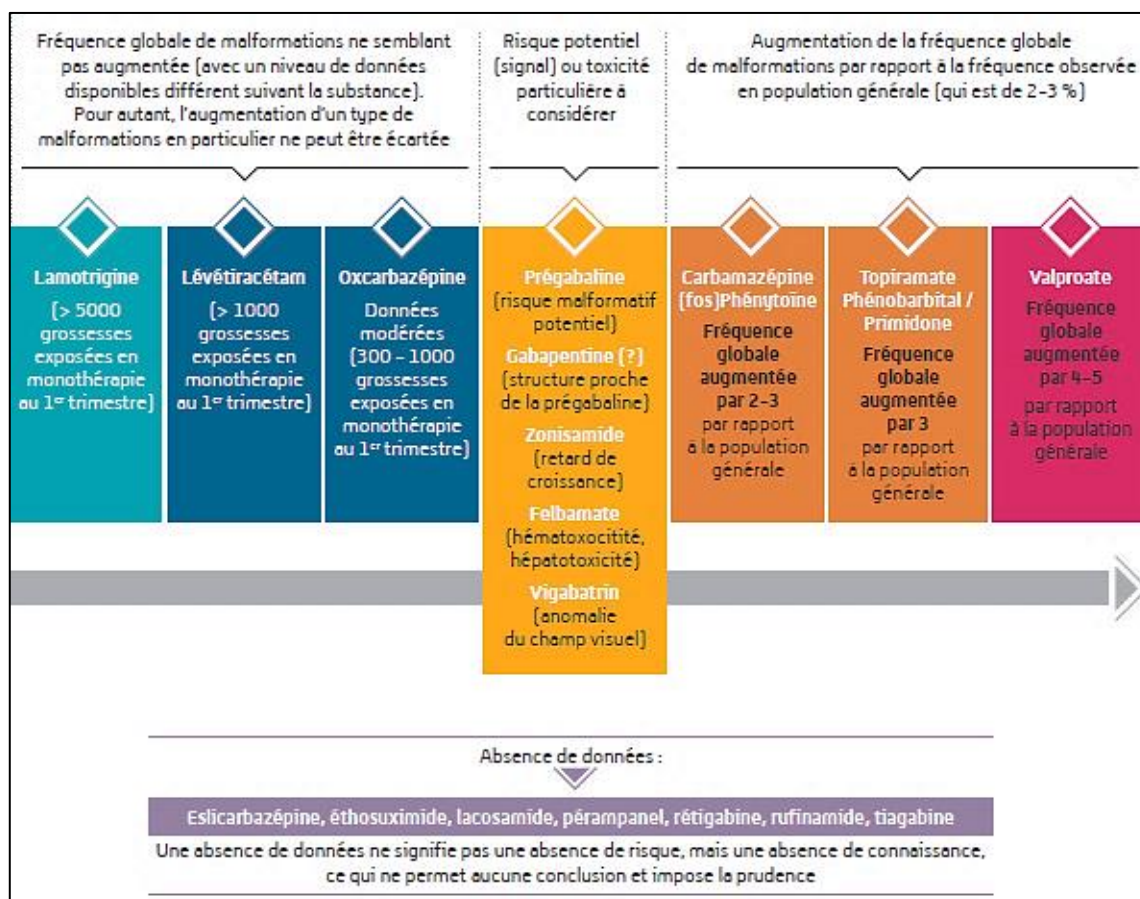


Figure 16: Risques de malformation chez le fœtus des MAE

Inspirée de Picot C, Bernard N, Bouslama M, Doray B, Gautier S, Lacroix I, et al. Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux - Synthèse. Rapport de l'ANSM; 2019. [99]

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive (Pas de signal en terme de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampnéel, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, (fos)phénytoïne	Valproate

Figure 17: Risques de troubles neuro-développementaux chez le fœtus des MAE

Inspirée de « Picot C, Bernard N, Bouslama M, Doray B, Gautier S, Lacroix I, et al. Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux - Synthèse. Rapport de l'ANSM; 2019. » [99]

Le valproate de sodium reste le MAE ayant le pouvoir tératogène dose-dépendant le plus fort. De plus, il augmente le risque de survenue de troubles neuro-développementaux et autistiques chez le nourrisson. Par conséquent, depuis Juin 2015, la prescription de ce MAE chez les patientes épileptiques dès leur plus jeune âge a été restreinte et réglementée avec :

- L'impossibilité d'instaurer de traitement sous valproate chez la jeune femme sauf en absence d'autres alternatives ;
- Une initiation de prescription réservée aux neurologues, psychiatres ou pédiatres ;
- Un renouvellement de traitement nécessitant une prescription annuelle d'un de ces 3 spécialistes ;
- Une prescription annuelle accompagnée de la co-signature d'un accord de soins par le médecin spécialiste et la patiente ;
- Une carte patiente ;
- Une présentation de l'accord de soin signé à chaque délivrance du MAE à la pharmacie.

F. Automédication chez le patient épileptique

1. Généralités

L'automédication chez le patient épileptique nécessite un bon nombre de précautions car beaucoup de médicaments et produits de santé présentent des incompatibilités avec la maladie et avec les MAE. Donc lorsque le pharmacien d'officine se retrouve dans une situation avec un patient épileptique demandant un conseil officinal, il doit tenir compte de sa maladie et des MAE qu'il prend afin de répondre au mieux à sa demande et son besoin tout en évitant toute aggravation de sa santé. Pour cela, il doit connaître les médicaments et produits de santé à risques pour les patients épileptiques et de savoir s'il est prudent ou non de leur délivrer suivant leur profil. Dans tous les cas, à chaque fois que le patient épileptique prend un nouveau médicament en automédication, il doit toujours en informer son neurologue à sa prochaine consultation.

2. Médicaments et autres produits aggravant les épilepsies [88-89]

De nombreux médicaments ou autres produits de santé délivrés en pharmacie d'officine peuvent augmenter les risques de survenues de crises d'épilepsie par leurs effets épileptogènes et/ou pro-convulsivants. Il peut s'agir à la fois de médicaments listés tout comme d'autres produits pouvant être délivrés sans ordonnance. Ces médicaments induisent des effets neurotoxiques soit par leur effet direct intrinsèque soit par leur effet indirect extrinsèque (une hypoglycémie ou hypocalcémie). De plus, la survenue de crises d'épilepsie d'origine médicamenteuse est favorisée par des facteurs relatifs à la maladie épileptique, notamment la rupture et la perméabilité de la BHE.

L'annexe n°5 est une liste succincte de l'ensemble de médicaments présentant une action pro-convulsivante potentielle. La plupart de ces médicaments exercent une action pro-convulsivante s'ils sont utilisés en surdosage. Mais d'autres le sont même à doses thérapeutiques.

3. Utilisation de produits médicinaux à base de plantes ou d'huiles essentielles chez le patient épileptique

Ces dernières années, l'utilisation des plantes et des huiles essentielles comme traitement jugés abusivement « naturels » par les patients est devenue un réflexe notamment en ce qui concerne le soulagement de différents symptômes nuisant à leur qualité de vie. Les patients épileptiques, notamment pharmacorésistants, peuvent donc être demandeurs de remèdes dans le domaine de la prévention des crises et le traitement des troubles psychiatriques associés : troubles du sommeil, anxiété, fatigue, dépression, ...

À l'heure actuelle, nous manquons encore de connaissances concernant les effets des produits à base de plantes et d'huiles essentielles sur les maladies épileptiques et les MAE. Certains effets néfastes ont été documentés pour certaines quantités et concentrations en plantes et huiles essentielles données. L'annexe n°6 répertorie les principales IM documentées entre les MAE et certaines plantes, pouvant être à l'origine soit d'une rechute de la maladie épileptique soit d'une intoxication aux MAE [100]. L'annexe n°7 répertorie les principales huiles essentielles neurotoxiques, pouvant alors aggraver la maladie épileptique [101-103]. Le pharmacien d'officine devra donc déconseiller l'utilisation de ces produits aux patients épileptiques concernés.

De plus, la composition exacte des produits de phytothérapie et d'aromathérapie en termes de nature et de concentration en molécules peut varier en fonction des espèces de plantes utilisées et les moments de leur culture. Il est donc impossible de prédire avec exactitude si ces produits présentent un risque ou non pour les patients épileptiques.

Par conséquent, il reste très compliqué de conseiller de la phytothérapie et de l'aromathérapie à un patient épileptique. Le rapport bénéfices/risques d'un produit donné doit être discuté en partenariat avec le neurologue du patient.

G. Gestion de la qualité de vie du patient épileptique

1. Généralités

Les patients épileptiques et leur entourage peuvent être amenés à parler de l'impact de leur maladie et de leur traitement sur leur vie quotidienne en officine. Cette partie a pour but de décrire les différentes solutions pouvant être apportées pour améliorer leur qualité de vie.

2. Adapter son environnement à son épilepsie

Afin de diminuer au mieux les risques de blessures, d'accidents et de décès secondaires aux crises, voici ci-dessous quelques recommandations sur l'aménagement de l'habitation du patient épileptique. Bien entendu, ces conseils sont à adapter en fonction du type d'épilepsie dont souffre le patient.

a. Habitation

- Éviter la moquette au sol qui augmente les risques de brûlures du patient lors d'une crise ;
- Éviter de laisser traîner au sol les fils électriques et les rallonges ;
- Éviter les crépis sur les murs ;
- Préférer des portes coulissantes et/ou des portes qui ouvrent sur l'extérieur ;
- Choisir des vitres incassables ou les recouvrir d'un film absorbant les chocs ;
- Préférer une maison de plain-pied ;
- Poser des barrières allant à hauteur des hanches à tous les escaliers et balcons ;
- Fixer les lampes de chevet ou de sol pour éviter qu'elles ne tombent ;
- Éviter les cheminées ;
- Préférer des meubles encastrés ou fixes ;
- Utiliser un fer à repasser avec une fonction auto-stop et repasser assis ;
- Éviter de verrouiller les portes.

b. Chambre

Les conseils indiqués ci-dessous sont surtout valables pour les patients faisant des crises nocturnes :

- Éviter les oreillers ;
- Préférer des lits près du sol ;
- Éviter les têtes de lit rigides et à barreaux ;
- Utiliser un appareil de surveillance qui détecte les manifestations des crises.

c. Salle de bain

- Éviter les bains et préférer les douches en laissant la bonde ouverte ;
- Éviter d'utiliser une eau trop chaude ;
- Préférer utiliser un siège pour la douche et la toilette ;
- Privilégier l'utilisation des douches à l'italienne et éviter les douches avec portes.

d. Cuisine

- Faire chauffer les poêles et les casseroles de préférence sur une plaque de cuisson à induction sur les feux arrières ;
- Cuisiner si possible assis ;

- Utiliser de préférence une friteuse sans huile ;
- Pour couper les aliments, préférer les robots et éviter les couteaux.

3. Gestion à l'école [104]

Les parents d'enfants atteints d'épilepsies sont souvent très anxieux à l'idée que ces derniers fassent une crise pendant qu'ils sont à l'école. De plus, certains enfants épileptiques souffrent de difficultés scolaires de causes diverses :

- Difficultés de concentration liées à leur maladie ou aux EI de leurs MAE ;
- Difficultés psychologiques liées au sentiment d'être différent ;
- Difficultés relationnelles avec les autres enfants [18].

Pourtant, grâce à la mise en place d'outils décrits ci-dessous, les enfants dont leur épilepsie est contrôlée peuvent suivre une scolarité normale.

Ils peuvent bénéficier d'un **projet d'accueil individualisé (PAI)** ainsi que d'un **projet personnalisé de scolarisation (PPS)**. Ces mesures nécessitent une bonne coordination entre le médecin traitant, le médecin et l'infirmier scolaires et les enseignants de l'enfant.

Le PAI se fait dans le cadre réglementaire de la circulaire 2003135 du 8 Août 2003 : « Accueil en collectivité des enfants et adolescents atteints de troubles de santé évoluant sur une longue période ». Ce PAI ainsi que les MAE d'urgence doivent être présents dans l'établissement scolaire ainsi qu'à portée de main lors de toutes sorties scolaires.

La demande d'un PPS se fait auprès de la Maison de l'Autonomie dans le cadre de la loi n°2005107 du 11/02/2005. Cette dernière permet l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes en situation de handicap. LE PPS doit définir les modalités du déroulement de la scolarité de l'enfant.

Le PAI et le PPS permettent aussi de demander des aménagements pour l'enfant pour passer des examens et des concours scolaires : aide par une tierce personne, augmentation du temps imparti pour chaque épreuve, utilisation de matériel adapté et du temps supplémentaire pour nécessiter des soins.

En plus de l'enseignement classique, d'autres mesures éducatives adaptées peuvent être proposées pour l'enfant afin de diminuer ses difficultés d'apprentissage :

- Des séances d'orthophonie permettant de faciliter l'apprentissage de la lecture et de l'écriture ;
- Centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) ;
- Centres médico-psychologiques (CMP) ;
- Services d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD).

Lorsque l'enfant présente des difficultés intellectuelles trop importantes, une orientation scolaire adaptée peut être proposée telle que :

- L'Unité Localisée d'Intégration Scolaire (ULIS) ;
- Les sections d'enseignement professionnel adapté (SEGPA) ;
- Les instituts médico-éducatifs (IME).

4. Gestion de la vie professionnelle [105]

Les patients épileptiques présentent des difficultés concernant la recherche d'un emploi. Ces difficultés peuvent provenir de plusieurs sources :

- L'incompatibilité d'un emploi avec la maladie : surtout pour les professions où la survenue d'une crise expose le patient à un risque d'accident ou de blessure ;
- La stigmatisation liée à la maladie : la peur de faire des crises au travail et la peur du regard des autres travailleurs ;
- L'attitude de l'employeur.

La recherche d'un emploi pour un patient épileptique doit tenir compte du profil de sa maladie, en plus de ses qualifications professionnelles, de ses aptitudes et de ses goûts. Par conséquent, il est important que le patient trouve un travail qui présente le moins de risques possibles non seulement pour lui, mais aussi pour son entourage.

Lorsque le patient épileptique est candidat à un emploi, il n'est pas nécessaire qu'il parle de sa maladie à son employeur si celle-ci ne présente ni gêne ni danger dans la réalisation de son travail. L'employeur ne peut attribuer d'emploi sans que l'aptitude du salarié à exercer ce métier n'ait été vérifiée au préalable par le médecin du travail. En revanche, la visite médicale d'embauche est l'occasion pour le patient de s'entretenir avec le médecin du travail pour parler de son épilepsie. C'est le médecin du travail qui décidera s'il peut accepter ou refuser l'aptitude du patient pour l'emploi en question. Le médecin du travail est tenu au secret professionnel. Le médecin du travail et le médecin traitant du patient peuvent communiquer ensemble sur la maladie du patient.

C'est le patient qui doit décider s'il souhaite informer ou non son employeur et ses collègues de sa maladie. Mais il est préférable qu'il le fasse si un protocole précis doit être appliqué en cas de survenue d'une crise sur le lieu de travail.

Si la situation le justifie, il est possible de proposer au patient une **Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH)**. Cette démarche est réservée aux patients dont l'état de santé ne permet pas une insertion professionnelle sans précaution particulière. Elle doit être demandée auprès de la Maison de l'Autonomie, à la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées.

Au final, il est important que le patient épileptique ne reste pas inactif et isolé dans la société. Il est important qu'il trouve un emploi ou une occupation lui permettant de mener une vie normale. L'inactivité et l'isolement sont des facteurs de risque d'aggravation de la maladie.

5. Le sport et les loisirs

a. Les bienfaits du sport chez le patient épileptique [106-107]

Encore aujourd'hui, de nombreux patients épileptiques ont encore tendance à ne pas pratiquer de sport, et ce, pour différentes raisons :

- Crainte des risques d'accidents causés par une crise survenant durant la pratique de sport ;
- Crainte de l'apparition de crises induites par l'exercice physique.

Pourtant, de nombreuses études ont démontré que la pratique d'un sport n'est pas contre-indiquée chez un patient souffrant d'une épilepsie. Ce sport doit seulement être adapté à sa maladie, mais aussi à ses goûts et ses envies.

La pratique d'un sport chez un patient épileptique apporte les avantages suivants essentiels à la stabilisation et à l'amélioration de la maladie :

- Elle permet de bénéficier des effets physiques positifs du sport tels que la force et la tonicité.
- Elle permet de bénéficier des effets psychologiques positifs du sport tels que l'amélioration des relations sociales, la diminution de la dépression, du stress, de l'anxiété et du repli sur soi.
- Elle permet de lutter contre certains facteurs de risque d'aggravation de la maladie et de survenue des crises tels que le surmenage, l'ennui, ...
- Elle permet une amélioration de la qualité de vie du patient.
- Elle permet de lutter contre certaines manifestations cliniques de la maladie relatives à l'équilibre et à la motricité.
- Elle permet de diminuer la survenue et la gravité d'EI de MAE tels que la prise de poids ou la diminution de la densité minérale osseuse.

In fine, la pratique d'une activité physique et sportive permet de diminuer la fréquence des crises non seulement en rehaussant le seuil d'excitabilité neuronale, mais aussi en réduisant la sévérité de certains troubles psychiatriques associés à la maladie. Si elle est réalisée 2 à 3 fois par semaine pendant 30 à 120 minutes, elle permet une diminution de la fréquence des crises d'épilepsie de 38 %. Sans compter que le risque de blessures secondaires à la pratique d'un sport est quasi-identique entre un groupe de patients épileptiques et un groupe de patients non épileptiques. De ce fait, de plus en plus de professionnels de santé et d'associations de patients épileptiques encouragent les patients à pratiquer une activité physique, mais dans le respect de certaines conditions.

Toutefois, tous les sports ne sont pas recommandés chez les patients épileptiques. Effectivement, certains présentent soit des risques de déclencher des crises soit de mettre

en danger le patient en cas de survenue d'une crise lors de la pratique de ce sport. Donc, avant de commencer toute pratique d'un sport, le patient doit d'emblée en parler à son médecin. Celui-ci l'orientera alors vers des activités adaptées au profil de sa maladie.

b. Classification des sports dans les épilepsies [106-107]

Dans les épilepsies, les activités physiques et sportives sont classées en trois groupes dont chacun correspondant à un niveau de risque encouru pour le patient (**Tableau XIV**) :

- **Les sports de groupe 1** : ce sont les sports sans risque significatif pour les patients épileptiques ;
- **Les sports de groupe 2** : ce sont les sports à risques modérés pour ces patients ;
- **Les sports de groupe 3** : ce sont les sports à haut risque pour ces patients.

Sports de groupe 1	Sports de groupe 2	Sports de groupe 3
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Athlétisme (sauf le saut à la perche) ➤ Bowling ➤ Curling ➤ Danse ➤ Golf ➤ Ski de fond ➤ Sports collectifs sur terrain : baseball, cricket, football, volley-ball ... ➤ Sports de raquettes : tennis de table, tennis, ... 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Biathlon, triathlon, pentathlon, ... ➤ Canoë kayak ➤ Cyclisme ➤ Équitation ➤ Gymnastique ➤ Haltérophilie ➤ Natation ➤ Planche à voile ➤ Saut à la perche ➤ Skate board ➤ Ski alpin ➤ Ski nautique ➤ Snowboard ➤ Sports sur glace : patinage et hockey ➤ Surf ➤ Tir ➤ Tir à l'arc ➤ Voile 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aviation ➤ Boxe ➤ Course automobile ou de moto ➤ Courses hippiques ➤ Escalade ➤ Parachutisme ➤ Plongée sous-marine ➤ Plongeon ➤ Rodéo ➤ Saut à ski ➤ Voile solitaire

Tableau XIV: Niveaux de risques des sports vis-à-vis du patient épileptique

Inspiré de « Barnault M, Dutruel D. Place de l'activité physique dans la prise en charge des pathologies neurologiques. Actualités Pharmaceutiques. 1 févr 2017;56(563):26-32. » [106]

Bien sûr, les professionnels de santé donnent leur accord à la pratique d'un sport à leurs patients en fonction des caractéristiques de leur maladie ainsi que leur évolution. De façon générale, la pratique d'un sport de groupes 2 ou de groupe 3 par un patient épileptique n'est accordée qu'après une période de 12 mois sans crise. Toutes ces recommandations peuvent être plus ou moins assouplies en fonction du profil du patient.

Dans certains cas, il faut impérativement que le patient soit accompagné de quelqu'un qui connaisse bien sa maladie et sache comment agir en cas de crise. De plus, certains sports nécessitent le port d'équipements particuliers comme certains vêtements ou casques.

c. Comment le patient doit-il choisir son activité physique ? [106-107]

Le choix de l'activité physique pour un patient souffrant d'une épilepsie doit tenir compte des facteurs suivants :

- **Les caractéristiques de ses crises** : type de crise, leur fréquence, leurs horaires de survenue et leurs facteurs déclencheurs ;
- **Les éventuels troubles associés à son épilepsie** : troubles de l'équilibre, de la coordination et de la force motrice ;
- **Sa motivation** : elle est particulièrement importante afin que le patient puisse bénéficier des effets positifs de l'activité sportive.

d. Précautions vis-à-vis de la baignade [108]

Si l'épilepsie du patient n'est pas encore stabilisée, certaines précautions sont à envisager en cas de baignade ou de pratique d'un sport nautique :

- Le patient ne doit jamais être seul : il doit toujours être accompagné d'une personne qui connaisse bien sa maladie et sache comment agir en cas de crise.
- À la piscine, il est conseillé qu'il nage près du bord du bassin et qu'il évite de se baigner au milieu de la foule.
- Il est recommandé qu'il porte un signe distinctif pour mieux le repérer : par exemple maillot de bain ou bonnet d'une certaine couleur.
- En bateau ou à la pêche, il est conseillé que le patient porte un gilet de sauvetage et qu'il porte un sifflet. Ce sifflet permet de signaler la survenue d'une crise si le patient présente des signes évocateurs.

6. Le permis de conduire [109]

Les épilepsies peuvent avoir un impact sur la conduite de véhicules. Effectivement, le patient épileptique peut à tout moment faire une crise en conduisant son véhicule, et par conséquent augmenter les risques d'accidents. Cela augmente les risques de mise en danger non seulement du patient lui-même, mais aussi des autres usagers de la route.

L'autorisation ou non pour un patient épileptique de conduire est donnée par l'autorité préfectorale, après avis de la **Commission médicale primaire du permis de conduire** ou d'un médecin agréé. Cette autorité donnera l'autorisation ou non de conduire au cas par cas en fonction des informations données par le patient et par son neurologue via le dossier médical. Si malgré cela, la Commission médicale primaire du permis de conduire considère qu'il manque des informations pour prendre une décision, elle a la possibilité de demander l'avis à un neurologue agréé des Commissions primaires du permis de conduire. Une fois la décision prise par la Commission, celle-ci écrit un rapport qui sera transféré directement à la préfecture.

Pour la conduite de véhicules légers (permis A, A1, B, B1 et EB), les épilepsies ne présentent pas une CI formelle. Mais la conduite de ce type de véhicule n'est possible qu'en remplissant certaines conditions :

- Le patient demandeur doit réaliser des contrôles médicaux réguliers.
- Un permis de conduire temporaire peut être accordé au patient si celui-ci n'a fait aucune crise durant minimum un an.
- Un permis de conduire définitif peut être accordé après un délai de 5 ans sans crise.

L'autorisation de conduire un véhicule du groupe « lourd » (permis C, D, EC, ED et B professionnels) n'est accordée que si le patient n'a subi aucune crise durant au moins dix ans et sans aucun traitement sous MAE. De plus, le patient devra toujours être régulièrement suivi par un neurologue. Au vu de ces conditions, les patients épileptiques exerçant une profession qui nécessite la conduite de ce type de véhicule doivent envisager une reconversion professionnelle.

Pour un patient qui souhaite passer le permis de conduire, il doit remplir un formulaire qui engage sur l'honneur sa responsabilité lors de son inscription. Sur ce formulaire, il lui est demandé si à sa connaissance il est atteint d'une maladie faisant parti d'une liste qui lui est proposée : les épilepsies font partie de cette liste. Par la suite, le patient sera convoqué par la Commission pour réaliser un examen médical. Cette Commission peut donner des conseils au patient afin qu'il puisse réaliser son projet de permis de conduire.

En cas de survenue ou d'aggravation de la maladie épileptique durant la période couverte par cette autorisation de conduire, il est fortement conseillé au patient de cesser de conduire et de consulter un neurologue le plus rapidement possible. Le neurologue discutera alors avec le patient de la nécessité ou non de déclarer le changement de son état de santé auprès de la Commission médicale du permis de conduire. Si le patient doit arrêter progressivement son traitement par MAE, il est recommandé qu'il ne conduise pas durant cet arrêt, et ce, jusqu'à stabilisation de son état.

7. Les voyages [110]

Si le patient épileptique souhaite voyager, il ne doit en aucun le faire seul, sans être accompagné d'au moins une personne qui connaisse sa maladie et sache agir en cas de crise.

Il doit toujours avoir sur lui sa Carte Vitale, son ordonnance et suffisamment de MAE pour toute la durée du voyage. Pendant ses déplacements, il ne doit pas les mettre dans la soute du véhicule. Il doit prévoir une quantité suffisante de MAE pour la durée de son voyage mais aussi pour quelques jours supplémentaires en cas d'imprévu. Par précaution, il est fortement recommandé au patient d'ouvrir un Dossier Pharmaceutique qui contiendra un historique des médicaments qu'il prend.

De plus, il doit faire attention aux décalages horaires. Il doit anticiper pour décaler progressivement ses heures de prises de ses MAE en les adaptant à la nouvelle plage horaire.

8. Autres règles hygiéno-diététiques [111]

- Avoir sommeil de qualité : dormir suffisamment et à des heures régulières ;
- Éviter la consommation d'alcool et de drogues ;
- Éviter la consommation de café et de toutes boissons à base de caféine qui excitent le SNC ;
- Éviter le stress ;
- Éviter les bruits ;
- Pour les épilepsies photosensibles, être vigilant concernant :
 - Les écrans d'ordinateurs et de télévisions et les jeux vidéo : ces activités ne sont pas contre-indiquées pour ces épilepsies mais nécessitent une pièce suffisamment éclairée et des pauses régulières ;
 - Les stimulations lumineuses, notamment intermittentes utilisées dans les discothèques.

H. Les bilans partagés de médication (BPM) [112]

1. Objectifs des BPM

Les **Bilans Partagés de Médication (BPM)** correspondent à une mission du pharmacien d'officine rentrée en vigueur depuis Janvier 2018. Ils consistent en un bilan global entre le pharmacien et le patient âgé polymédiqué dont les buts sont les suivants :

- Faire le point sur les difficultés que le patient rencontre avec ses médicaments ;
- Adapter son traitement en fonction de sa physiopathologie ;
- Éviter la survenue d'EI médicamenteux ;
- Identifier et éviter les IM ;
- Donner des conseils au patient afin d'améliorer son observance et la tolérance de ses traitements ;
- Rappeler au patient les conditions de prises et de bon usage des médicaments ;
- Répondre aux interrogations du patient sur son traitement et ses effets ;
- Informer le médecin traitant du patient sur tous les axes à améliorer concernant la prise en charge médicamenteuse de ce dernier ;
- Éviter les hospitalisations et les accidents iatrogéniques chez le sujet âgé.

Les patients éligibles aux BPM doivent remplir les critères suivants :

- Patients de **65 ans et plus** avec une **affection de longue durée**.
- Patients de **75 ans et plus** avec un traitement d'une durée d'**au moins 6 mois** et comprenant au **minimum 5 principes actifs**.

2. Déroulement des BPM

Les BPM se découpent en plusieurs étapes décrites dans l'organigramme ci-dessous (Figure 18) :

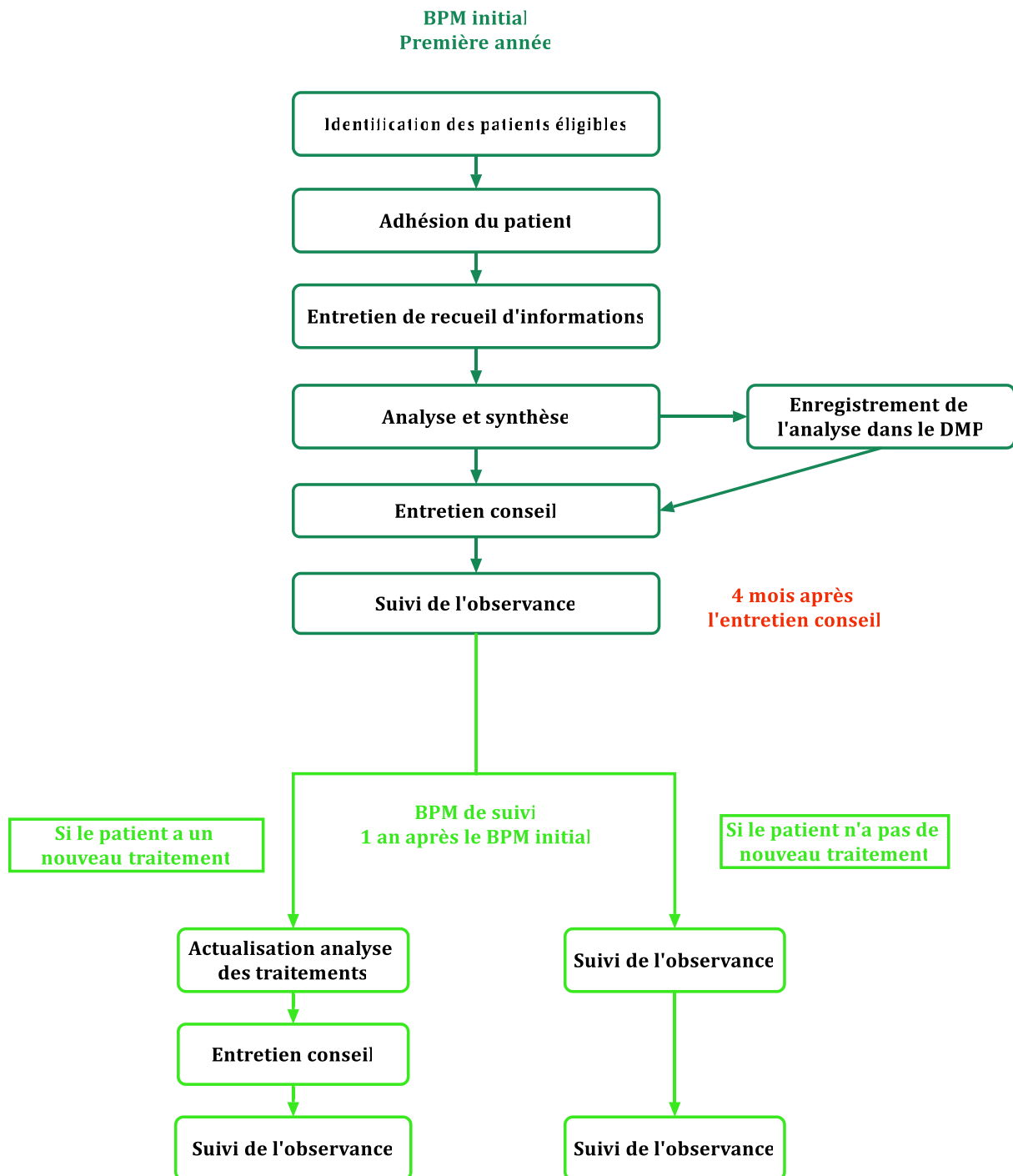


Figure 18: Organigramme de l'organisation des Bilans Partagés de Médication (BPM)
Inspiré de « Bilan de médication [Internet]. Pharmacie-clinique.fr. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/bilan-de-medication/> » [112]

- Tout d'abord, le pharmacien d'officine doit repérer les patients de son officine répondant aux critères l'éligibilité des BPM.
- Une fois que le patient est consentant, le pharmacien peut l'inscrire au dispositif.
- Ensuite, le patient réalise avec le pharmacien un **entretien de recueil d'informations**. Les buts de cet entretien sont de :
 - Discuter de la santé et des traitements du patient à l'aide d'un questionnaire (Voir Annexe n°8 : Entretien de recueil d'informations des Bilans Partagés de Médication [113]) ;
 - Recueillir toutes les ordonnances, analyses biologiques et compte-rendu d'hospitalisation du patient les plus récents (datant de moins d'un an) ;
 - En fonction de l'issue de l'entretien, donner des conseils et des documents répondant aux difficultés et aux besoins du patient.
- Puis, le pharmacien fait une analyse et une synthèse de tous les éléments recueillis durant l'entretien de recueil d'informations en absence du patient. Il doit envoyer une copie de sa synthèse au médecin traitant du patient.
- Une fois l'analyse terminée, le pharmacien planifie avec le patient un entretien conseil pour lui faire part des conclusions du bilan consolidées éventuellement par celles du médecin traitant.
- Enfin, le pharmacien planifie 4 mois plus tard avec le patient un entretien d'observance afin d'évaluer l'évolution de son observance vis-à-vis de son traitement.

3. Bénéfices des BPM pour les patients épileptiques

Les BPM peuvent être bénéfiques pour les patients âgés épileptiques qui présentent des difficultés dans l'équilibre de leur maladie et leurs traitements. Ils permettent au pharmacien d'officine de détecter ces difficultés et de trouver des solutions adaptées au patient. Ces solutions doivent être soumises au médecin traitant notamment si le pharmacien estime que le patient présente des soucis avec son traitement médicamenteux. Par conséquent, les BPM peuvent présenter une solution pour pallier les problèmes de pharmacorésistances chez les patients âgés épileptiques notamment en faisant le point sur les éléments suivants :

- L'observance du patient vis-à-vis de son traitement sous MAE ;
- La présence ou non d'EI ;
- La détection d'IM ;
- Le respect de l'hygiène de vie.

4. Limites du BPM dans la prise en charge des patients épileptiques

Cependant, de par leurs critères d'éligibilité, les BPM ne peuvent être réalisés que pour une tranche limitée de la population de patients épileptiques pharmacorésistants, celle de patients âgés polymédiqués. Le reste des patients épileptiques pharmacorésistants ne répondant pas à ces critères ne peuvent en bénéficier, malgré le fait que ce dispositif pourrait être intéressant pour améliorer leur prise en charge thérapeutique.

Néanmoins, de nombreux entretiens pharmaceutiques relatifs à différents domaines spécifiques (anticoagulants, antiasthmatiques, arrêt du tabac, ...) ont émergé ces dernières années afin de répondre à certains besoins de Santé Publique. Il n'est donc pas à exclure la possibilité de l'émergence de futurs entretiens pharmaceutiques relatifs aux épilepsies et leurs traitements médicamenteux si des besoins de Santé Publique le justifient.

I. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) [114-115]

1. Définition et description de l'ETP

Selon la définition du rapport OMS-Europe publié en 1996, l'**Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)** vise à aider les patients à acquérir ou maintenir des compétences d'autosoins et d'adaptation dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Ces compétences sont transmises aux patients à l'aide de séances pédagogiques et relationnelles individuelles ou collectives animées par une équipe pluridisciplinaire de professionnels soignants. [116]

Les séances collectives d'éducation thérapeutique des patients épileptiques nécessitent d'être animées par une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé. Effectivement, il est plus facile de gérer la dynamique et l'ambiance d'un groupe lorsqu'il est animé par plusieurs éducateurs. De plus, il est conseillé de travailler avec d'autres personnes exerçant une profession de santé différente de la sienne : par exemple des médecins-neurologues, des infirmiers, des psychologues, des diététiciens, ... Un patient ressource peut aussi être la bienvenue pour faire part de son vécu aux patients qui participent aux séances.

Ces séances d'ETP peuvent être proposées au patient à tout moment dès l'annonce du diagnostic. Cependant, il est recommandé de lui proposer après un certain délai, généralement de quelques mois, afin qu'il ait le temps de réaliser qu'il souffre d'une épilepsie. Des personnes de l'entourage du patient peuvent aussi y participer s'ils le souhaitent et si le patient les accepte.

Nous pouvons distinguer 3 types de programmes d'ETP :

- **Le programme d'ETP initial** : il s'agit des toutes premières séances d'ETP que le patient réalise. Durant ces séances, il découvre les connaissances de base concernant sa maladie et sa prise en charge ;
- **Le programme d'ETP de suivi** : il s'agit d'un programme permettant au patient de suivre l'évolution d'acquisition de connaissances développées lors du programme initial ;
- **Le programme d'ETP de renforcement** : il permet au patient de renforcer des connaissances non ou peu acquises lors de séances précédentes.

Pour chaque patient participant à un programme d'ETP, chaque session se compose de 3 étapes :

- **Étape 1 : Le Bilan Éducatif Partagé (BEP)** : il permet de mieux connaître le patient en explorant différentes facettes de sa maladie, de son traitement et ses habitudes de vie ;
- **Étape 2 : Les séances pédagogiques et/ou relationnelles** ;
- **Étape 3 : L'évaluation ou la synthèse** : elle permet de faire le bilan des séances d'ETP suivies par le patient durant la session.

2. Intérêts de l'ETP chez les patients épileptiques [117]

L'ETP peut être bénéfique pour les patients épileptiques qui expriment des difficultés dans la prise en charge de leur maladie. Il peut l'être d'autant plus pour les patients épileptiques pharmacorésistants chez qui la gestion de la maladie est plus complexe. Il peut leur permettre notamment :

- D'acquérir de nouvelles connaissances sur leur maladie et leur(s) traitement(s) ;
- D'acquérir des connaissances sur la gestion de leurs crises, de leurs médicaments et différentes situations de leur vie quotidienne ;
- De dialoguer et de s'exprimer avec d'autres patients et les soignants qui animent les séances, notamment avec le partage d'expériences et l'expression du ressenti.

3. Rôles du pharmacien d'officine dans l'ETP des patients épileptiques

Le pharmacien d'officine peut jouer des rôles importants dans le processus de l'éducation thérapeutique des patients épileptiques :

- Repérer et recruter les patients éligibles au programme d'ETP à l'officine ;
- Réaliser la séance de BEP des patients candidats au programme d'ETP ;
- Animer une ou plusieurs séances pédagogiques du programme ;

- Réaliser l'évaluation de la session d'un programme d'ETP auquel un patient a participé.

Lors de ces séances d'ETP qu'il anime, le pharmacien d'officine a pour missions :

- D'apporter de nouvelles connaissances au patient, notamment dans le domaine de son traitement médicamenteux ;
- D'informer, sensibiliser et prévenir le patient vis-à-vis de ses problèmes de santé ;
- De soutenir et accompagner le patient dans le programme en répondant à ses questions et en dialoguant avec lui.

Le pharmacien d'officine peut animer des séances d'ETP relatifs aux domaines suivants :

- **Les médicaments antiépileptiques ;**
 - Leurs intérêts dans la prise en charge des épilepsies ;
 - La gestion des prises ;
 - La gestion de leurs EI.
- **L'automédication ;**
- **Les thérapies alternatives ;**
 - Leurs intérêts dans la prise en charge des épilepsies ;
 - Description des différentes approches : homéopathie, phytothérapie, aromathérapie, relaxation, ...
- **Les règles hygiéno-diététiques.**

4. Limites du programme d'ETP pour les épilepsies [114]

À l'heure actuelle, les programmes d'ETP proposés pour les épilepsies en France sont majoritairement localisés dans des centres hospitaliers de grandes agglomérations où la densité de population est plus importante. Pourtant, il pourrait être intéressant de pouvoir développer ce programme dans des agglomérations moins peuplées et aussi hors du milieu hospitalier afin d'optimiser l'égalité des chances d'accès pour tous les patients quel que soit leur lieu de résidence.

Cela limite donc l'accessibilité des pharmaciens d'officine à pouvoir organiser et animer un programme d'éducation thérapeutique chez les patients épileptiques exclusivement dans les grandes agglomérations. Pour améliorer ces inégalités, l'idéal serait que les réseaux de soins territoriaux puissent mettre en place davantage de programmes d'ETP en médecine de ville, tout en s'assurant que ce dispositif puisse bénéficier à un grand nombre de patients concernés.

5. BEP et synthèse d'une session d'ETP

Pour recruter les patients épileptiques dans le programme d'ETP, un **Bilan Éducatif Partagé (BEP)** avec chaque patient potentiellement candidat doit être réalisé par un soignant attitré pour un programme d'ETP donné. Un pharmacien d'officine participant au programme peut être choisi pour réaliser ce BEP, tout autant qu'un autre soignant éducateur du programme. Le BEP est un entretien individuel entre ce soignant et le patient afin de mieux connaître le profil et les besoins de ce dernier vis-à-vis de la prise en charge de sa maladie.

Pour rentrer dans le programme d'ETP, le patient doit être volontaire et motivé. Cela ne sert à rien de le forcer à y participer s'il n'en a pas envie. Forcer un patient non motivé ne pourrait que dégrader l'ambiance et la dynamique du groupe durant les séances d'ETP.

Le BEP se découpe en 5 grands axes à explorer concernant le patient (**Tableau XV**) :

- **L'axe biomédical** : Qu'est-ce que le patient a ?
- **L'axe socio-professionnel** : Qu'est-ce que le patient fait ?
- **L'axe psycho-affectif** : Qui est ce patient ? Qu'est-ce qu'il vit ? Qu'est-ce qu'il ressent ?
- **L'axe cognitif** : Qu'est-ce que le patient sait et croit ?
- **L'axe de projet de soin et priorités d'apprentissage** : Qu'est-ce que le patient veut ? Quelles sont ses attentes et ses projets ?

Axes du BEP	Description et informations à explorer pour chaque axe
Axe biomédical Qu'est-ce que le patient a ?	Cet axe permet de savoir de quoi souffre le patient et comment il le vit : <ul style="list-style-type: none">➤ Description de son épilepsie et de son traitement associé➤ Le vécu de la maladie et des traitements par le patient➤ Le stade d'acceptation par le patient de sa maladie➤ Les autres soucis de santé que peut présenter le patient en plus de sa maladie➤ Les interférences entre le mode de vie du patient avec sa maladie, ses traitements et sa prise en charge

Axes du BEP	Description et informations à explorer pour chaque axe
Axe socio-professionnel Qu'est-ce que le patient fait ?	Cet axe permet de s'intéresser à la vie du patient en dehors de sa maladie : <ul style="list-style-type: none"> ➤ L'activité professionnelle ou niveau d'études du patient ➤ Son environnement de vie ➤ Ses activités de loisirs ➤ Le permis de conduire ➤ La consommation éventuelle de substances ➤ La qualité du sommeil
Axe psycho-affectif Qui est ce patient ? Qu'est-ce qu'il vit ? Qu'est-ce qu'il ressent ?	Cet axe permet de connaître le mode de vie, l'environnement et les réactions du patient dans différentes situations : <ul style="list-style-type: none"> ➤ L'environnement familial du patient ➤ Son environnement amical ➤ Ses soutiens et ses ressources ➤ Les réactions et les émotions du patient face à une situation donnée
Axe cognitif Qu'est-ce que le patient sait et croit ?	Cet axe permet d'explorer : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les connaissances et les croyances du patient sur sa maladie et ses traitements ➤ La gestion de la maladie, des traitements et des situations d'urgence par le patient
Axe de projet de soin et priorités d'apprentissage Qu'est-ce que le patient veut ? Quelles sont ses attentes et ses projets ?	Cet axe permet de : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Connaître les besoins et projets du patient dans sa vie ➤ Hiérarchiser les priorités d'apprentissage du patient via les séances d'ETP

Tableau XV: Description des sujets abordés pour chaque axe d'un BEP d'ETP

Pour réaliser ce BEP, le soignant doit pouvoir explorer tous les axes à l'aide de questions ouvertes et fermées posées au patient. Une liste de questions pouvant servir de support pour la réalisation d'un BEP sont réunies dans « l'Annexe n°9 : Questionnaire Bilan Éducatif Partagé pour l'ETP des épilepsies ». Pour répondre à toutes les interrogations explorées dans

l'axe cognitif du BEP, le soignant doit avoir suffisamment de connaissances non seulement sur la pathologie épileptique, mais aussi sur les traitements médicamenteux associés.

À la fin de la séance du BEP, le soignant doit rédiger par écrit une synthèse de l'entretien en utilisant au mieux les mots employés par le patient. Cette synthèse permet de définir les objectifs communs à atteindre entre le patient et l'éducateur via les séances d'ETP. Cette synthèse de BEP devra être partagée à l'ensemble de l'équipe qui anime les séances d'ETP.

La réalisation de la synthèse ou de l'évaluation de la session d'ETP est réalisée une fois cette session terminée. Elle utilise les mêmes étapes et les mêmes supports que ceux du BEP mais en tenant compte de tout ce que le patient a retenu des séances d'ETP.

6. Analyses de BEP et de synthèse de séances d'ETP de patients épileptiques pharmacorésistants

Pour illustrer les bénéfices des séances d'ETP pouvant être apportés aux patients épileptiques pharmacorésistants, voici deux cas concrets issus des archives du CHRU Bretonneau de Tours avec pour chacun d'entre eux le BEP et la synthèse des séances d'ETP.

a. BEP et synthèse des séances d'ETP du patient M. DG

Compte-rendu du BEP pour les séances d'ETP épilepsie

Réalisé le 19/01/2017

Nom du patient : Monsieur DG

Age : 48 ans

Diagnostic médical : Épilepsie focale pharmacorésistante (sclérose hippocampique gauche)

Traitement : LAMICTAL®, VIMPAT® et RIVOTRIL®

Situation familiale : Marié, sans enfant

Situation professionnelle : Technicien de surface

Dimension biomédicale :

Épileptique depuis l'enfance (convulsions fébriles puis crises partielles), M. DG vit très mal sa maladie : « ça fout sa vie en l'air » exprime-t-il lors de notre entretien. Il estime sa qualité de vie globale à 3/10. Son épilepsie limite sa vie professionnelle et sociale, ainsi que ses relations avec les autres. Il se sent souvent fatigué et est gêné par ses troubles de la mémoire. Il présente une anxiété anticipatrice des crises majeure. Bien qu'il juge son traitement peu efficace, il reste observant. Il a fait la part des choses entre ses crises

d'épilepsie et ses crises d'angoisse. Potentiellement éligible à une chirurgie, il met tous ses espoirs en elle.

Dimension socio-professionnelle :

Technicien de surface dans un lycée, M. DG bénéficie du statut de RQTH. Il reconnaît avoir des difficultés d'intégration à l'équipe et ressent une pression de son supérieur hiérarchique. Il se sent diminué physiquement et fatigue vite. Il dit être perçu « comme une bête rare ».

Dimension cognitive :

Le patient a des connaissances sur la maladie épileptique, il connaît les différents types de crises, mais il a aussi quelques fausses idées sur la conduite à tenir devant une crise tonico-clonique généralisée et sur les facteurs déclenchants.

Dimensions psychoaffectives :

Le patient évalue son équilibre psychologique à 5/10. Il se sent souvent irritable avec des sentiments de colère qu'il maîtrise. Marié depuis 10 ans, son épouse présente elle aussi une épilepsie séquellaire d'une rupture d'anévrisme.

Synthèse des priorités du patient :

M. DG souhaite approfondir ses connaissances sur la maladie. Il désire également rencontrer d'autres patients, éventuellement opérés, pour échanger. Il veut participer à l'ensemble des séances accompagné de son épouse.

Compte-rendu de la synthèse du programme initial ETP épilepsie

Réalisé le 28/08/2017

Période de la session suivie : Mars 2017

Situation actuelle :

M. DG va bien. Il se présente à l'entretien accompagné de son épouse. La fréquence de ses crises reste inchangée : environ 4 à 5 par mois. L'observance de son traitement est correcte. Il attend avec impatience son intervention prévue le 14 Septembre 2017.

Degré de satisfaction du programme :

Très satisfait du programme, M. DG se dit « 100 % content de l'avoir suivi en totalité ». Il regrette cependant l'absence de son épouse à la première séance. Il a apprécié le langage simple des intervenants, ainsi que les différentes thématiques abordées.

Les apprentissages :

M. DG a apprécié de rencontrer d'autres patients présentant différents types d'épilepsies et a trouvé que ces échanges étaient enrichissants. La séance sur les traitements lui a fait prendre conscience de « ses aprioris » par rapport aux génériques. Il a pu confirmer l'identification de ses facteurs déclenchants : émotions fortes, dettes de sommeil, anxiété, écarts de températures et efforts physiques.

Les changements opérés par la personne :

M. DG voit la maladie épileptique différemment. Les séances lui ont permis de relativiser. Il se dit « rassuré à l'idée d'être opéré ». Il parle facilement de sa maladie. Sa vie sociale semble s'être améliorée (+3 points) ainsi que son équilibre psychologique (+2 points). Le moral est meilleur.

Évolution de la santé et de la qualité de vie :

La santé physique du patient ne s'est pas modifiée. Il est toujours facilement fatigable. La fréquence de ses crises est identique mais l'anxiété anticipatoire semble diminuée. Il a gardé des contacts avec le groupe des séances d'ETP qu'il a revu cet été. Il se dit peu stressé par son intervention chirurgicale, contrairement à son épouse.

b. BEP et synthèse des séances d'ETP du patient M. JMD

Compte-rendu de la synthèse du programme initial ETP épilepsie

Réalisé le 19/12/2017

Nom du patient : Monsieur JMD

Age : 16 ans

Diagnostic médical : Épilepsie focale pharmacorésistante (sclérose hippocampique droite)

Traitement : TEGRETOL® et URBANYL®

Situation familiale : Vit en famille d'accueil et a un frère de 18 ans

Situation professionnelle : Niveau CAP cuisine

Dimension biomédicale :

M. JMD est épileptique depuis la petite enfance. Sa première crise tonico-clonique généralisée remonte à l'âge de 3 ans. Depuis 2015, ses crises focales sont quotidiennes et la fréquence de ses crises tonico-cloniques généralisées est irrégulière.

Il considère son épilepsie comme une maladie angoissante, surtout en France où il vit depuis 2014 et où les interdits lui semblent plus importants qu'au Congo d'où il est

originaire. Il est très gêné par ses crises qui le limitent principalement dans son avenir professionnel.

Son hygiène de vie est saine. Il dort bien malgré quelques cauchemars. Il pratique le football 3 fois par semaine où il occupe le poste de défenseur.

L'observance de son traitement est correcte même s'il le juge peu efficace. Ses horaires de prises sont réguliers.

Un bilan pré-chirurgical de phase 1 a été réalisé fin Février. Le patient pourrait être éligible à une chirurgie.

Dimension professionnelle :

M. JMD a débuté un CAP de cuisinier. Il est très motivé par la pâtisserie. Mais son épilepsie l'a contraint à arrêter ses études pour le moment. Il éprouve un sentiment d'injustice. Il souhaite à tout prix devenir autonome financièrement avant sa majorité. Un dossier a été constitué à l'aide de ses éducateurs pour une RQTH.

Dimension cognitive :

Malgré l'ancienneté de sa maladie, M. JMD a assez peu de connaissances sur les épilepsies. Il sait décrire ses symptômes avec précision. Il connaît la conduite à tenir devant une crise. Mais il a de fausses idées sur certains facteurs déclenchants. Il a identifié les siens : stress, angoisse et contrariétés. Il fait le lien bénéfique du sport sur le contrôle de ses crises.

Il a quelques lacunes sur la législation.

Il s'exprime bien en français, mais présente des difficultés à la lecture. Selon sa famille d'accueil, il fait preuve d'une certaine lenteur d'exécution des tâches et présente des troubles mnésiques.

Dimension psycho-affective :

M. JMD évalue son équilibre psychologique à 6/10. Il est arrivé en France avec son frère aîné (dont il est très proche) suite au décès de leur père au Congo. Il n'a pas connu sa mère. Il a vécu en foyer jusqu'en Mai 2015, puis dans plusieurs familles d'accueil. Il évalue sa vie sociale à 8/10 et a un réseau amical développé. Il peut compter sur certains amis en toute confiance.

Priorités d'apprentissage :

M. JMD souhaite acquérir des connaissances sur sa maladie épileptique pour pouvoir mieux l'expliquer. Il recherche aussi à travers l'ETP à partager des expériences.

Compte-rendu du BEP pour les séances d'ETP épilepsie

Réalisé le 18/09/2018

Période de la session suivie : Mars 2018

Situation actuelle :

M. JMD se sent bien. Il a intégré le centre Toul Ar C'hoat depuis le 29 Août.

Sa dernière crise date du 12 Septembre et il a fait 2 salves de crises le 9 Juillet et le 7 Août dans un contexte de dette de sommeil. Il utilise l'application Epi-Me comme agenda de crises.

Il tolère bien l'augmentation de la posologie du LAMICTAL® et reste observant.

Il a compris la nécessité de poursuivre le bilan préopératoire et il est en attente d'une probable phase 2 sur Rennes.

L'intégration dans sa nouvelle famille d'accueil se passe très bien car cette famille connaît bien sa maladie épileptique.

Son projet professionnel en tant que cuisinier se concrétise enfin avec l'obtention d'un contrat chez un patron, ce qui le rend très heureux.

Degré de satisfaction du programme :

M. JMD est très satisfait de l'ensemble du programme qui a répondu à ses deux principaux objectifs qu'il s'était fixé lors de son BEP. Il a apprécié la convivialité et l'ambiance du groupe. Après contact avec certains jeunes du groupe, il a finalement coupé les ponts.

Les changements opérés :

Le patient a davantage confiance en lui. Il est plus optimiste concernant son avenir.

Évolution de sa qualité de vie :

Malgré sa fatigue physique (-3 points), M. JMD continue le foot. Il gagne 2 points concernant sa vie sociale, 3 points sur son équilibre psychologique et 2 points concernant sa vie sexuelle. Il évoque les différents moyens possibles afin de mieux gérer ses émotions. Il opte pour la méditation en pleine conscience car elle peut être réalisable de façon autonome par le biais d'une application simple d'utilisation.

c. Analyse des deux cas concrets

On constate des points communs dans ces deux témoignages relatifs au vécu de l'ETP pour épilepsies. Ces patients tous deux épileptiques pharmacorésistants depuis leur enfance et potentiellement éligibles à la chirurgie, présentent au moment de la réalisation de leur BEP un certains nombres de difficultés notamment en ce qui concerne les connaissances, la

gestion et le vécu de leur maladie et leur traitement, leur qualité de vie, leur vie professionnelle et sociale. Une grande partie de ces difficultés ressenties par ces patients est remédiée à l'issue de ces séances d'ETP avec notamment un regain de confiance en eux et d'optimisme, une meilleure compréhension de leur maladie et leur(s) traitement(s) et de l'intérêt de ce(s) dernier(s). La réalisation de leurs objectifs a été possible grâce à la forme ludique des séances, ainsi que par les échanges qu'ils ont pu avoir avec l'équipe soignante et les autres patients ayant participé aux séances.

d. Conclusions des cas concrets

Nous pouvons conclure de ces deux cas concrets de patients ayant participé aux séances d'ETP que celles-ci peuvent être très bénéfiques dans la prise en charge globale des patients épileptiques même si la maladie est diagnostiquée depuis déjà plusieurs années. Ces séances apportent une excellente valeur ajoutée dans le parcours de soin de ces patients. En animant ces séances en partenariat avec une équipe de soin pluridisciplinaire, le pharmacien d'officine présente alors un rôle important dans l'optimisation de la prise en charge des patients participants aux séances.

J. Sociétés savantes et associations de patients épileptiques

Voici ci-dessous les coordonnées des principales associations et sociétés savantes destinées aux patients épileptiques. Les sites Internet de chacune d'elle sont certifiés HONCODE. Elles peuvent présenter un support intéressant pour l'accompagnement des patients dans leur parcours de soin.

1. **Épilepsie France [118]**

- **Site Internet** : <http://www.epilepsie-france.com>
- **Description** : Épilepsie France est une association nationale qui comporte des antennes régionales. Elle est composée de patients épileptiques ainsi que leur famille, de professionnels de santé spécialisés dans les épilepsies et d'autres associations plus petites. Elle a pour but d'améliorer les conditions de vie des patients épileptiques et de favoriser l'information concernant la maladie. Elle réalise notamment des documents, une lettre trimestrielle et une journée de rencontre nationale annuelle.

2. La Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) [119]

- **Site Internet** : <https://www.epilepsie-info.fr>
- **Description** : La LFCE regroupe des médecins, des chercheurs et d'autres professionnels de santé spécialisés dans les épilepsies. Elle édite régulièrement une revue nommée « Épilepsies », qui parle des actualités concernant les épilepsies. De plus, elle organise chaque année la Journée française de l'Épilepsie. Enfin, elle participe à l'enseignement de l'épileptologie dans les universités et auprès des professionnels de santé.

3. Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie (FFRE) [120]

- **Site Internet** : <https://www.fondation-epilepsie.fr/>
- **Description** : La FFRE a pour mission de soutenir la recherche autour des épilepsies : mieux comprendre les étiologies de ces maladies et améliorer leurs soins. De plus, elle permet la mise en place d'actions favorisant l'intégration sociale des sujets épileptiques et d'améliorer leur qualité de vie.

4. Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères (EFAPPE Épilepsies) [121]

- **Site Internet** : <https://efappe.epilepsies.fr/>
- **Description** : L'EFAPPE Épilepsies est une fédération nationale regroupant 16 associations, dont 8 régionales et 8 nationales, qui ont pour objectif d'améliorer la prise en charge globale des patients handicapés par des épilepsies sévères. L'EFAPPE Épilepsies participe à la réflexion sur l'impact des épilepsies sévères dans différents contextes : hospitalier, social, médico-social, scolaire, professionnel, ...

K. Témoignage d'un patient souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante

1. Profil du patient

Monsieur GB est un homme épileptique d'une trentaine d'années, habitué de venir renouveler son traitement médicamenteux à la pharmacie de la Fontaine de Châteaudun. Le 7 Mars 2020, il se présente à cette pharmacie pour renouveler son traitement médicamenteux et pour prendre le temps de passer un entretien pour me parler de sa maladie épileptique et de son traitement.

2. Maladie(s) du patient

➤ De quel type d'épilepsie souffrez-vous ?

GB : « Je souffre d'une épilepsie partielle pharmacorésistante. La plupart du temps, je ne perds pas conscience quand je fais une crise, et je sens les symptômes de la crise arriver et s'estomper. Mais dans d'autres situations plus rares, je peux perdre conscience et ne pas me rendre compte de ce qu'il se passe. »

➤ Depuis quand le diagnostic de votre épilepsie a-t-il été posé ?

GB : « J'ai été diagnostiqué de cette maladie à l'âge de 10 ans aux urgences pédiatriques, suite à ma toute première crise. »

➤ Quelle est la cause de votre maladie ?

GB : « Mon épilepsie est secondaire à une tumeur bénigne présente dans mon cerveau. Cette tumeur a notamment touché des zones du cerveau impliquées dans le langage et la motricité. En 2004, j'ai été opéré pour enlever cette tumeur. Seulement, celle-ci n'a pas pu être enlevée entièrement pour éviter de toucher une artère cérébrale. Depuis, ma tumeur n'a pas évolué. Puis en 2016, j'ai eu un accident de moto qui m'a provoqué une hémorragie cérébrale avec une poche de sang autour de cette tumeur, compliquant ma maladie épileptique. »

➤ Quelle est la fréquence de vos crises ?

GB : « Actuellement, je fais en moyenne une crise tous les deux jours. »

➤ Comment se manifestent vos crises d'épilepsie ?

GB : « Généralement, mes crises durent maximum 3 minutes et j'ai conscience de la survenue et de l'extinction des symptômes. Ces derniers se caractérisent par des sensations de froid, des contractions musculaires, des tremblements et des douleurs au ventre. »

➤ Avez-vous déjà été hospitalisé suite à une crise de plus longue durée ?

GB : « Oui. Il y a 12 ans, j'ai été hospitalisé car j'ai fait une crise généralisée qui a duré plus d'une heure. »

➤ Selon vous, quels sont les facteurs déclencheurs de vos crises ?

GB : « Souvent, je fais des crises d'épilepsie suite à de la fatigue, de l'anxiété ou de l'excitation. »

➤ Quelle est votre attitude quand vous faites une crise ?

GB : « Quand je suis conscient de ma crise, je m'assois au calme et j'attends que ma crise passe. Mais si jamais je chute pendant ma crise, je porte sur moi un bracelet détecteur de chute. Une fois activé, ce bracelet me met en contact avec une société habilitée à me porter secours en cas de besoin. Si je suis inconscient ou en incapacité de répondre, cette société envoie le SAMU pour me porter secours. »

3. Vécu de la maladie par le patient

➤ **Quels sont les impacts et les difficultés en lien avec votre épilepsie et vos traitements que vous rencontrez dans vos activités ?**

GB : « J'ai fait des études pour exercer un métier dans le domaine de l'équitation. Seulement, avec ma maladie, j'ai dû abandonner ce projet et me reconvertir dans un domaine mieux adapté à mon profil. Je pourrais remonter à cheval mais les risques sont tellement grands. De plus, je suis beaucoup dépendant de mes parents, surtout en ce qui concerne les trajets car je ne pourrai jamais passer le permis de conduire ni même reconduire en moto. Enfin, j'ai aussi des difficultés d'intégration sociale car je n'ai pas confiance en moi. »

4. Médicaments antiépileptiques du patient

L'ensemble des médicaments pris par M. GB, antiépileptiques et autres médicaments confondus, figurent sur l'ordonnance qui suit ([Figure 19](#)) :

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE T

Hôpital B - 3 T

Pôle Tête et Cou

Service de Neurologie et Neurophysiologie Clinique

Téléphone : 0 - Fax : 0

Chef de service : Professeur I C



CCA :

Dr C. D

Dr E. M

Assistant :

Dr E. S1

Pr Ph. C

Pr B. D T

Dr M. A

Dr J. B

Dr S. B

Dr J. B

Dr S. E

Dr M. G

Dr N. L

Dr A. M

Dr O. M

Dr J. P

Identification du prescripteur :

Fonction :
N° RPPS :

Identification du malade (obligatoire) :

Nom, prénom, âge, sexe et si nécessaire poids, taille

B

g

Rappel: l'article R 5125-55 du CSP recommande que la prescription de médicament soit faite en dénomination commune (DC). Elle doit comporter :
- le(s) principe(s) actif(s) désigné(s) en DC et leur(s) dosage(s) en principe actif,
- la voie d'administration et la forme pharmaceutique, la posologie et la durée de traitement.
Si nécessaire et sur arguments motivés, indiquer "Non substituable" avant la dénomination de la spécialité prescrite. (article R 5125-54 du CSP).
NB : préciser s'il s'agit de médicaments délivrés exclusivement par la Pharmacie de l'hôpital et en informer le malade.

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) AFFECTION EXONERANTE (ALD)

LYRICA 200 mg matin midi soir
VINPAT 200 mg matin et soir (martré)
DEPAKINE 500 chrono 1^h 0 1^h
non substituable
ZEBINIX 1200 mg 6 soir
URBANYL 5 mg matin et soir
BACCOFENE 20 mg matin midi soir
1 P 6 mois

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)

Lamivudine 2 boîtes.
1 cy en cas de céphalées

Nbre de spécialités prescrites



Nom et signature du prescripteur

Date de la prescription 10/12/19

NB : « le prescripteur doit apposer sa signature immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou rendre inutilisable l'espace laissé libre entre cette dernière ligne et sa signature par tout moyen approprié »

Figure 19: Ordonnance du patient M. GB

➤ **Quels sont les médicaments que vous prenez contre votre épilepsie ?**

GB : « Je prends au total 5 médicaments antiépileptiques : LYRICA® (Prégabaline), VIMPAT® (Lacosamide), DEPAKINE CHRONO® (Valproate de sodium), ZEBINIX® (Eslicarbazépine) et URBANYL® (Clobazam). »

➤ **Est-ce que ces médicaments vous semblent efficaces ?**

GB : « Je dirais que oui car depuis que je prends l'ensemble de ces médicaments, mes crises sont moins fréquentes et moins intenses, même si je continue à en faire. »

➤ **Ressentez-vous des effets indésirables qui vous gênent ?**

GB : « Oui, mes médicaments antiépileptiques me donnent de la constipation, de la fatigue et des pertes de mémoire. De plus, j'ai les gencives très inflammées mais je ne sais pas si c'est secondaire aux médicaments antiépileptiques »

5. Autres problèmes de santé du patient

➤ **Présentez-vous d'autres soucis de santé en dehors de votre épilepsie ? Prenez-vous des médicaments pour ces soucis ?**

GB : « Oui, je souffre de névralgie. De plus, depuis mon accident de moto, j'ai toujours mal au niveau de certains membres de mon corps. Pour traiter ces douleurs, je prends de la LAMALINE®. Et j'ai appris il y a peu de temps grâce à mon pharmacien que mon traitement par LYRICA® permet non seulement de soigner mon épilepsie mais aussi mes douleurs neuropathiques. De plus, après concertation entre mon neurologue et le centre de la douleur, je subis aussi des injections de toxine botulique comme traitement antalgique. Enfin, je prends aussi du Baclofène pour lutter contre la spasticité. »

6. Parcours de soin du patient

➤ **A quelle fréquence allez-vous consulter votre neurologue et comment vous suit-il ?**

GB : « Je consulte mon neurologue tous les 6 mois. Durant ces consultations, il fait le point sur la gestion de ma maladie depuis la dernière consultation, il me fait faire des prises de sang (sûrement pour vérifier les doses plasmatiques de mes médicaments antiépileptiques et détecter la présence ou non d'effets indésirables graves), et renouvelle mon traitement médicamenteux. De plus, je dois réaliser un IRM tous les ans afin de surveiller l'évolution de la tumeur cérébrale. »

➤ **Est-ce que votre neurologue vous a déjà proposé des soins ou traitements pour votre épilepsie autre que les médicaments antiépileptiques (chirurgie, médecine alternative, ...) ?**

GB : « Hormis l'opération chirurgicale que j'ai eue en 2004, mon neurologue ne m'a jamais proposé d'autres soins ou traitements non médicamenteux vis-à-vis de mon épilepsie. »

➤ **Est-ce que votre neurologue vous a déjà proposé de participer à des séances d'Éducation Thérapeutique pour Patient ?**

GB : « Non, personne ne me l'a jamais proposé. »

- **Qu'est-ce que vous attendez de la part du pharmacien d'officine dans votre prise en charge ?**

GB : « Pour moi, j'attends du pharmacien d'officine qu'il puisse assurer la mise à disposition de mes médicaments, mais aussi qu'il me donne des conseils concernant leur utilisation, qu'il réponde à mes questions et qu'il soit à mon écoute. Plus le temps passe, plus je suis curieux de savoir comment mes médicaments agissent, et je me dis que le pharmacien d'officine doit être présent pour dialoguer de tout cela avec moi. »

7. Situation familiale, professionnelle et habitudes de vie du patient

- **Où vivez-vous ?**

GB : « Je vis actuellement dans un foyer. Mais j'ai pour projet d'habiter en autonomie dans un appartement externe. »

- **Quelle est votre activité professionnelle ?**

GB : « Je travaille dans un établissement et service d'aide par le travail (ESAT) dans un atelier de découpe assistée par ordinateur. »

- **Quelles sont vos activités sportives et de loisirs ?**

GB : « Je fais de la natation car j'aime beaucoup et cela me permet d'être en forme et de regagner en masse musculaire. Cependant, il m'est difficile d'atteindre mes objectifs dans cette discipline à cause de ma douleur et de mes problèmes de motricité secondaires à mon accident de moto. Après, j'aime bien dessiner de temps en temps surtout quand il s'agit de dessiner pour les autres. »

8. Projets du patient

- **Quels sont les projets que vous aimeriez réaliser ? À court terme ? Et à long terme ?**

GB : « Mes projets sont de poursuivre mon parcours professionnel en cours, m'installer en autonomie dans un appartement. De plus, j'aimerais « vivre normalement », c'est-à-dire vivre comme un adulte ordinaire ayant le maximum d'autonomie. Enfin, j'aimerais gagner confiance en moi afin d'améliorer mon intégration sociale et peut-être un jour trouver une petite amie. »

Conclusion

La prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes reste complexe et nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé. Elle implique plusieurs types de thérapies appartenant à différents domaines : médicaments, chirurgie, neurostimulation, régime cétogène ... Des traitements complémentaires peuvent s'ajouter pour améliorer les éventuels effets indésirables de ces thérapies et la qualité de vie des patients. Afin de permettre la réussite de cette prise en charge, il est important que chaque acteur du parcours du soin accompagne au mieux les patients et leur explique clairement les thérapies qui leur sont proposées.

Le pharmacien d'officine occupe donc une place importante dans cet accompagnement. Il a notamment pour mission d'optimiser la réussite de leur traitement médicamenteux qui peut être dense et régulièrement changeant : il doit leur expliquer comment les prendre, détecter les interactions médicamenteuses et donner des conseils adaptés pour éviter la survenue d'effets indésirables et garantir la meilleure observance possible. Il doit aussi avoir des connaissances concernant les produits d'automédication dont certains peuvent être néfastes vis-à-vis de la maladie épileptique et du traitement médicamenteux. De plus, il doit donner des conseils adaptés pour éviter l'aggravation de la maladie et améliorer la qualité de vie et le quotidien des patients. Ses rôles dans la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants ne cessent de s'accroître grâce à ses nouvelles missions avec notamment l'éducation thérapeutique des patients et les bilans partagés de médication. Il est donc de plus en plus amené à travailler avec d'autres professionnels de santé non seulement à travers ces nouvelles missions mais aussi en orientant le patient dans son parcours de soin. De plus, en tant qu'acteur de santé, il est nécessaire qu'il soit formé aux gestes de premiers secours pour prendre en charge un patient faisant une crise d'épilepsie.

Par ailleurs, pour améliorer les soins des épilepsies pharmacorésistantes, beaucoup de nouveaux médicaments sont encore en cours d'essais cliniques. Certains d'entre eux possèdent des mécanismes d'action antiépileptiques déjà connus, d'autres des mécanismes d'action nouveaux, d'autres encore une place différente dans la stratégie thérapeutique. De plus, des médicaments antiépileptiques déjà existants sur le marché sont toujours en cours d'études pour adapter leur schéma posologique et leur forme d'administration pour améliorer leur efficacité.

Sa formation initiale actuelle ne lui permettant pas d'acquérir toutes les connaissances nécessaires, le pharmacien d'officine devra donc continuer de se former tout au long de sa carrière professionnelle, au travers de formations continues, pour pouvoir prendre en charge de façon optimale cette population particulière de patients.

Annexes

- **Annexe n°1 : Questionnaire d'évaluation de l'observance**
- **Annexe n°2 : Fiche destinée aux pharmaciens d'officine sur les gestes d'urgence en cas de crises d'épilepsie**
- **Annexe n°3 : Fiche destinée aux pharmaciens et aux patients sur l'utilisation du VALIUM® par voie intra-rectale**
- **Annexe n°4 : Fiche destinée aux pharmaciens et aux patients sur l'utilisation du BUCCOLAM®**
- **Annexe n°5 : Liste des médicaments pro-convulsivants**
- **Annexe n°6 : Interactions médicamenteuses entre les MAE et les produits médicinaux à base de plantes**
- **Annexe n°7 : Principales huiles essentielles neurotoxiques**
- **Annexe n°8 : Entretien de recueil d'informations des Bilans Partagés de Médication**
- **Annexe n°9 : Questionnaire Bilan Educatif Partagé pour l'ETP des épilepsies**

Annexe n°1 : Questionnaire d'évaluation de l'observance [79]



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ...

oui non

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score <= 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

05-2016-studio-graphique-2015195

Annexe n°2 : Fiche destinée aux pharmaciens d'officine sur les gestes d'urgence en cas de crise d'épilepsie [80-83]

Les gestes d'urgence en cas de crise d'épilepsie

Fiche pratique destinée aux pharmaciens d'officine

Qu'est-ce qu'une crise d'épilepsie ?

Une crise d'épilepsie correspond à une hyperactivité paroxystique et synchrone d'un groupe de neurones. Elle est liée à des décharges électriques anormales, excessives et transitoires d'un réseau de neurones. Nous distinguons deux types de crises d'épilepsie : les **crises partielles** et les **crises généralisées**.

Les **crises partielles** touchent une zone limitée du cerveau. Les symptômes varient en fonction de la zone du cerveau touchée : troubles moteurs, troubles du langage, troubles sensitifs, ... Certaines de ces crises partielles peuvent évoluer en crises tonico-cloniques généralisées secondaires.

Les **crises généralisées** touchent l'ensemble du cerveau. Nous pouvons en distinguer deux types : les **crises tonico-cloniques** et les **absences**.

Les **crises tonico-cloniques** sont les plus impressionnantes et se manifestent par une perte de connaissance avec chute et des mouvements convulsifs et de violentes secousses. Une fois la crise terminée, le patient peut reprendre peu à peu conscience ou peut avoir besoin de dormir.

Les crises de type **absences** se manifestent par une rupture de contact de quelques secondes. Le patient est immobile avec un regard fixe et la communication est interrompue.

Gestes à adopter pour tous types de crises

❖ Au début de la crise

- Calmer l'entourage présent lors de la crise et le limiter aux personnes indispensables pour la prise en charge du patient.
- Noter l'heure du début de la crise.
- S'interroger si le patient possède sur lui un protocole à suivre en cas de crise d'épilepsie avec notamment un traitement antiépileptique d'urgence (VALIUM® par voie intra-rectale ou BUCCOLAM®).

❖ A la fin de la crise

- Rester avec le patient jusqu'à ce qu'il ait pleinement repris connaissance.
- Rassurer-le surtout pendant la phase de confusion et raconter-lui ce qu'il s'est passé.
- Il est important que les témoins de la crise puissent raconter son déroulement au médecin ou au neurologue du patient. Ceci permet de faire le bilan du syndrome épileptique dont souffre le patient et d'ajuster son traitement et sa prise en charge.

❖ Pour les patients dont la crise est secondaire à une forte fièvre

- Dans tous les cas, le médecin doit toujours être prévenu.
- Faire baisser la température du patient en :
 - Le déshabillant.
 - Lui appliquant des serviettes humides.
 - Lui administrant un suppositoire de paracétamol adapté à son poids.

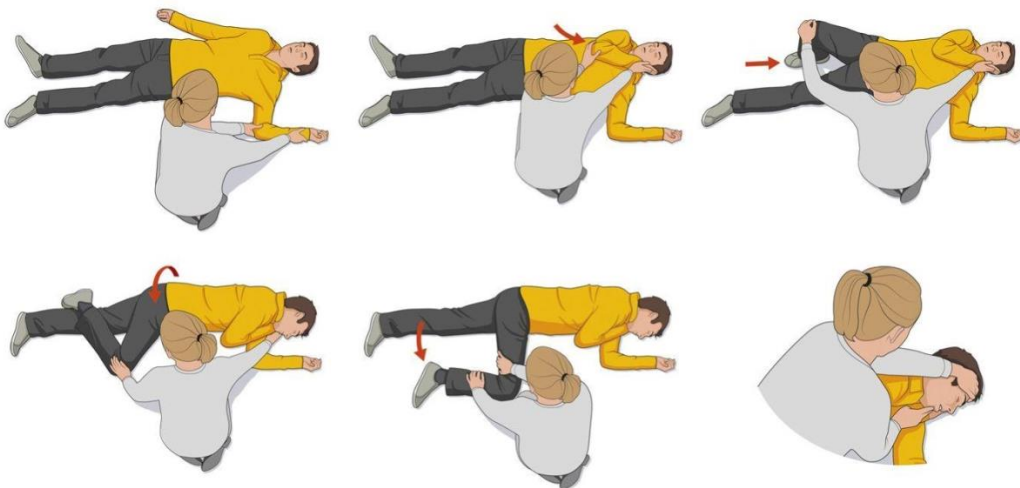
Gestion d'une crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée

Ce qu'il faut faire

- Eloigner du patient tout objet dangereux pouvant le blesser.
- Desserrer ses vêtements qui pourraient rendre difficile sa respiration : ceintures, cravates, écharpes, bijoux, ...
- Enlever ses lunettes s'il en porte.
- Protéger la tête du patient en y plaçant un coussin ou un vêtement plié dessous.
- Laisser le patient faire sa crise sans l'immobiliser.
- Dès que possible, mettre le patient en Position Latérale de Sécurité (PLS) afin de lui faciliter sa respiration (voir la figure ci-dessous).
- Surveiller le patient ainsi que la durée de la crise : en cas de situation de complications, appeler le SAMU.

Ce qu'il ne faut pas faire

- Transporter le patient pendant sa crise, sauf s'il se trouve en danger (au milieu d'une route, dans les escaliers, au bord de l'eau, à proximité d'une source de chaleur, ...)
- Donner à boire ou à manger au patient ou lui mettre quelque chose dans sa bouche.
- Empêcher le patient de faire tout mouvement secondaire à sa crise en l'immobilisant.



Protocole de réalisation de la Position Latérale de Sécurité (PLS)

Gestion des autres types de crises d'épilepsie

Dans les crises généralisées de type absences ou les crises partielles, il n'est pas forcément nécessaire d'intervenir pendant le déroulement de la crise. Au contraire, le patient qui peut être à moitié conscient peut se sentir agressé en cas d'intervention. L'intervention d'autrui ne doit se faire qu'en cas de nécessité, notamment si le patient perd connaissance ou si la crise devient secondairement tonico-clonique généralisée. Le principal est que la personne témoin de la crise reste présente à proximité du patient pour s'assurer qu'il aille bien.

Quand une prise en charge médicale est-elle nécessaire ?

Lorsqu'un patient fait une crise d'épilepsie, toutes les situations ne nécessitent pas forcément d'appeler les urgences. Effectivement, si le patient est connu pour faire des crises d'épilepsie et qu'il ne présente aucun signe de complication, alors il n'est pas nécessaire de contacter le SAMU.

Les situations compliquées qui nécessitent l'appel du SAMU

- Le patient fait une crise d'épilepsie pour la toute première fois.
- La crise est généralisée et dure plus de 5 minutes.
- Le patient fait deux crises généralisées à la suite sans qu'il n'ait le temps de reprendre connaissance entre chaque crise.
- Une fois la crise terminée, le patient ne reprend pas connaissance ou ne respire pas.
- Le patient reste confus pendant plus d'une heure une fois la crise terminée.
- La crise a lieu dans un milieu rempli d'eau : piscine, mer, ...
- Le patient présente certains signes cliniques inquiétants : blessures, vomissements, céphalées intenses, ...
- Le patient est diabétique.
- La patiente est enceinte.

Bibliographie

- Conduite à tenir en cas de crise | Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères [Internet]. Disponible sur: http://efappe.epilepsies.fr/?page_id=364
- Que faire en cas de crise ? - Epilepsie France [Internet]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/que-faire-en-cas-de-crise.html>
- Emmanuelle ADR. Que faire en cas de crise convulsive [Internet]. MonPediatre.net. 2015. Disponible sur: <https://www.monpediatre.net/que-faire-en-cas-de-crise-convulsive/>
- PLS [Internet]. Yvon mag. Disponible sur: <https://mag.yvon.eu/blog/2018/04/07/secourisme-connaissiez-gestes-sauvent/pls/>

Annexe n°3 : Fiche destinée aux pharmaciens et aux patients sur l'utilisation du VALIUM® par voie intra-rectale [80-81, 84]

Traitement d'urgence des crises d'épilepsie avec VALIUM® par voie intra-rectale

Fiche pratique destinée aux patients et aux pharmaciens d'officine

Présentation du médicament

La spécialité pharmaceutique du VALIUM® utilisée par voie intra-rectale correspond plus exactement au VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml solution injectable®. Initialement utilisé par voie injectable, ce médicament peut aussi être administré par voie rectale comme « suppositoires liquides ». Il est utilisé pour certains patients souffrants de crises d'épilepsie graves et/ou de longue durée.

Ce médicament se présente sous forme d'un liquide contenu dans une ampoule en verre. Ce liquide doit être administré dans l'anus du patient à l'aide d'une seringue sans aiguille sur laquelle une canule intra-rectale doit être insérée. Par contre, la boîte du VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml solution injectable® contient les ampoules de médicament mais pas de seringue ni de canule intra-rectale. Ces derniers doivent donc être fournis en plus du médicament.



Boîte et ampoules de VALIUM® utilisé par voie intra-rectale

ATTENTION

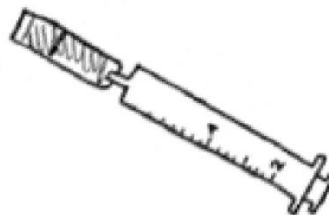
Ce médicament est prescrit pour un patient donné et est strictement personnel. En aucun cas il ne doit être utilisé pour une autre personne.
Il est nécessaire d'utiliser ce médicament en suivant strictement le protocole et les doses prescrits par le médecin.

Mode d'utilisation du médicament



Étape 1

- Positionner le patient en position allongée sur le côté.



Étape 2

- Casser une ampoule de médicament.
- Prélever à l'aide de la seringue la quantité de traitement prescrite en inclinant l'extrémité cassée de l'ampoule vers le bas.
- Généralement la dose à administrer est de **0,5 mg/kg** soit **0,1 mL/kg**. Elle ne doit jamais dépasser 10 mg par administration.



Étape 3

- Prélever un peu d'air dans la seringue.
- Insérer la canule intra-rectale sur la seringue.



Étape 4

- Dénuder le patient au niveau des jambes de façon à mettre les fesses à nues.



Étape 5

- Introduire la canule dans le canal anal du patient.



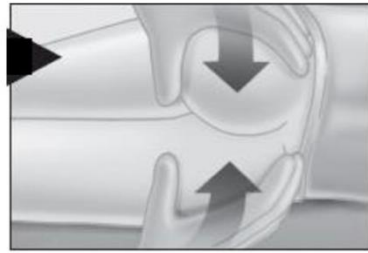
Étape 6

- Injecter tout le médicament dans le canal anal du patient en appuyant sur le piston de la seringue.



Étape 7

- Une fois tout le traitement administré, enlever la canule du canal anal du patient.



Étape 8

- Pour que le traitement puisse correctement être absorbé, bien serrer les fesses du patient pendant 1 minute environ.

Étape 9

- Si la crise persiste pendant au moins 5 minutes après une première injection de VALIUM® et si le médecin l'a prescrit, il est possible de renouveler le traitement par une deuxième injection en suivant le même protocole.

Bibliographie

- Conduite à tenir en cas de crise | Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères [Internet]. Disponible sur: http://efappe.epilepsies.fr/?page_id=364
- Emmanuelle ADR. Que faire en cas de crise convulsive [Internet]. MonPediatre.net. 2015. Disponible sur: <https://www.monpediatre.net/que-faire-en-cas-de-crise-convulsive/>
- Diastat ® C-IV (gel rectal de diazépam) Système d'administration rectale Diastat ® AcuDial ™ C-IV (gel rectal de diazépam) Système d'administration rectale Rx uniquement [Internet]. Disponible sur: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=88e0f275-dd7b-447d-b9d3-316a06da934f&type=display>

Annexe n°4 : Fiche destinée aux pharmaciens et aux patients sur l'utilisation du BUCCOLAM® [85]

Comment administrer BUCCOLAM®

[midazolam, solution buccale]



À propos de BUCCOLAM®

BUCCOLAM® est utilisé pour arrêter une crise convulsive prolongée chez les nourrissons, les jeunes enfants, les enfants et les adolescents (âgés de 3 mois à moins de 18 ans).

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, BUCCOLAM® ne doit être administré qu'en milieu hospitalier.

Ne jamais administrer une autre dose pour la même crise sans avis médical. Si la crise se prolonge après l'administration de BUCCOLAM®, appelez immédiatement un service d'urgences (15, 18 ou 112).



- BUCCOLAM® est présenté en boîte de 4 seringues pour administration buccale préremplies sans aiguille, spécifiques à l'âge.
- BUCCOLAM® solution pour administration buccale est un liquide incolore limpide.
- Chaque seringue pour administration buccale est contenue dans un tube en plastique de protection.
- À chaque tube est joint un petit guide par étape pour l'administration de BUCCOLAM®.
- Le médecin a prescrit la dose la plus appropriée de BUCCOLAM®. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.

Couleur de l'étiquette	Jaune	Bleue	Mauve	Orange
Tranche d'âge	3 mois à < 1 an*	1 an à < 5 ans	5 ans à < 10 ans	10 ans à < 18 ans
Dose de midazolam	2,5 mg	5 mg	7,5 mg	10 mg
Volume de solution	0,5 ml	1 ml	1,5 ml	2 ml

* Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier, afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

- Avant utilisation, veuillez lire attentivement la notice d'information. Cette notice contient également des informations complètes sur les contre indications, les précautions d'emploi et les effets indésirables éventuels.
- Demandez à un médecin, à un pharmacien ou à une infirmière de vous montrer comment administrer ce médicament. **En cas de doute, demandez toujours leur conseil.**
- Ce médicament a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes car il pourrait leur être nocif.
- Tenir BUCCOLAM® hors de la vue et de la portée des enfants.

CONSERVATION

Conserver la seringue pour administration buccale dans le tube en plastique de protection. Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.

Ne pas utiliser BUCCOLAM® après expiration de la date de péremption figurant sur la boîte, les étiquettes du tube et de la seringue pour administration buccale.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. BUCCOLAM® ne doit pas être utilisé si l'un des tubes en plastique de protection contenant les seringues a été ouvert ou est endommagé.

Guide par étapes ●●● pour l'administration de BUCCOLAM® (midazolam, solution buccale)



Étape 1

Prenez un tube en plastique, brisez la bague d'inviolabilité et sortez la seringue de BUCCOLAM®.

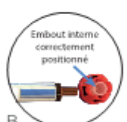


Étape 2

Avant utilisation, retirez et éliminez le capuchon rouge de la seringue pour éviter tout risque d'étouffement (figure A.).

A.

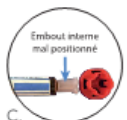
Ne fixez pas d'aiguille sur la seringue pour l'administration buccale.



B.

BUCCOLAM® ne doit pas être injecté par voie intraveineuse. Chaque seringue pour administration buccale préremplie contient la dose exacte que vous devez administrer pour UN traitement.

Avant d'administrer BUCCOLAM®, les patients, leurs parents et leurs accompagnants doivent vérifier que l'embout interne est attaché au capuchon rouge (figure B.). Il ne doit pas être fixé à l'extrémité de la seringue.



C.

Si l'embout interne reste fixé sur la seringue (figure C.), il doit être retiré manuellement avant l'administration du médicament pour éviter que l'embout ne tombe accidentellement dans la bouche du patient.



Étape 3

Tirez doucement la joue de l'enfant. Insérez l'extrémité de la seringue sur le côté de sa bouche, entre la gencive et la joue (dans la cavité buccale).

Inclinez la seringue pour garantir l'insertion de son extrémité à l'intérieur de la cavité buccale.



Étape 4

Appuyez lentement sur le piston de la seringue pour délivrer lentement la dose complète de médicament dans l'espace entre la gencive et la joue. BUCCOLAM® doit rester entre la gencive et la joue et veillez à ce que le produit ne ressorte pas de la bouche.

Si nécessaire, administrez lentement la moitié de la dose d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.



AVANT



AVERTISSEMENT

Si vous pensez que l'embout interne blanc est tombé dans la bouche du patient, n'insérez pas votre doigt dans la bouche pour le retirer.

À la place, tournez le patient sur le côté (position latérale de sécurité) et assurez-vous qu'il le recrache.

- En cas de crise convulsive, il est important de laisser le corps de l'enfant bouger librement ; ne tentez pas d'empêcher ses mouvements.
- Sauf en cas de danger immédiat, ne déplacez pas l'enfant pendant la crise. En présence d'autres personnes, préservez le calme et l'espace autour de l'enfant. Expliquez qu'il présente une crise convulsive.

PENDANT



Pour administrer BUCCOLAM®, protégez la tête de l'enfant en la reposant sur un objet souple. Si l'enfant est assis, vous pouvez poser sa tête contre vous ; les mains libres, l'administration de BUCCOLAM® est plus facile.

APRÈS



- Conservez la seringue vide dans le tube en plastique, car vous pourriez avoir besoin de la montrer à un professionnel de santé afin qu'il sache quelle dose le patient a reçu.
- Notez l'heure d'administration de BUCCOLAM® et la durée de la crise convulsive dans le carnet patient.
- Surveillez les symptômes spécifiques, comme par exemple, une modification du rythme respiratoire. Après l'administration de BUCCOLAM®, afin d'éviter tout risque d'étouffement, il est important de ne pas toucher la bouche de l'enfant, et de ne rien y introduire (y compris de l'eau ou un médicament antiépileptique).
- Installez l'enfant en position confortable. Si ce n'est déjà fait, desserrez les vêtements au niveau de la ceinture et du col. Restez calmement auprès de l'enfant jusqu'à l'arrêt total de la crise. Il est possible qu'il se sente fatigué, confus ou gêné. Rassurez-le pendant son temps de repos.



Appelez immédiatement un service d'urgences si :

- Vous ne pouvez pas administrer BUCCOLAM®.
- Vous ne pouvez pas administrer tout le contenu de la seringue pour administration buccale.
- La respiration du patient ralentit ou s'arrête.
- La crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes après administration buccale de la seringue de BUCCOLAM®.



N'administrez jamais une autre dose de BUCCOLAM® sans avis médical

Shire

Annexe n°5 : Liste des médicaments pro-convulsivants [88-89]

Classes thérapeutiques	Molécules	Commentaires
Médicaments de la maladie d'Alzheimer	Donépézil, Galantamine, Rivastigmine et Mémantine	
Anesthésiques	Lidocaïne	Surtout par voie intra-veineuse
Antalgiques opioïdes	Tramadol, Morphine et Fentanyl	
Autres antalgiques	Dérivés salicylés : en cas d'intoxications Néfopam	
Anti-arythmiques	Flécaïnide, Digoxine et Disopyramide	
Antibiotiques	<ul style="list-style-type: none"> - Quinolones : Ciprofloxacine et Norfloxacine - Pénicillines : surtout par voie parentérale - Carbapénèmes 	Surtout en cas de surdosages
Anticancéreux	Agents alkylants : Chlorambucil, Busulfan, Carmustine, Méthotrexate, Vincristine, Vinblastine et Cisplatine	
Antidépresseurs	Clomipramine et Maprotiline	
Antiémétiques	Sétrons	
Anti-histaminiques sédatifs	Dexchlorphéniramine Diphenhydramine (contenue dans ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT®)	
Anti-hypertenseurs	Clonidine et Moxonidine	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Indométacine et Acide méfénamique	

Classes thérapeutiques	Molécules	Commentaires
Anti-migraineux	Triptans et Ergotamine	
Anti-paludiques	Chloroquine, Hydroxychloroquine et Méfloquine	
Anti-psychotiques	Chlorpromazine, Cyamémazine, Promazine, Fluphénazine, Thioridazine, Halopéridol, Clozapine, Quétiapine et Olanzapine.	
Anti-rétroviral	Efavirenz	
Antituberculeux	Isoniazide	Surtout en cas de surdosages
Anti-viraux	Aciclovir, Zidovudine, Foscarnet et Ganciclovir	
Anxiolytique	Buspirone	
Atropiniques		
Baclofène		
Benzodiazépines		Lors d'un sevrage trop brutal
Bétabloquants		Secondaire à une hypoglycémie
Bronchodilatateurs	Théophylline et Aminophylline	
Glucocorticoïdes		
Immunosuppresseurs	Ciclosporine et Tacrolimus	
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5	Sildénafil, Tadalafil et Vardénafil	

Classes thérapeutiques	Molécules	Commentaires
Interférons		
Normothymique	Lithium	Les données sont controversées. Ce traitement à dose thérapeutique non toxique peut être soit épiléptogène soit antiépileptique
Produits de contraste	Gadopentétate de Méglumine	
Psychostimulant	Méthylphénidate	
Médicaments du sevrage tabagique	Nicotine (en cas de surdosage), Bupropion et Varénicline	
Vaccins		Ils peuvent induire des convulsions fébriles surtout chez les enfants. Il est recommandé d'administrer un antipyrétique au moment de la vaccination et 4h après en prophylaxie.
Vasodilatateurs	Buflomédil et Naftidrofuryl	

Tableau XVI: Médicaments proconvulsivants

Inspiré de « DESFOSSÉS C. Les médicaments qui abaissent le seuil des convulsions. Le Médecin du Québec. déc 2002;37(12) » [88] et « Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes [Internet]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article467> » [89]

Annexe n°6 : Interactions médicamenteuses entre les MAE et les produits médicinaux à base de plantes [62,100]

Interactions	Mécanisme(s)
Berbérine + MAE métabolisés par le foie	Augmentation des taux plasmatiques en MAE métabolisés par le foie par inhibition du CYP3A4 par la Berbéline
Chitosane + Valproate	Deux patients épileptiques traités par valproate ont eu des crises convulsives après consommation de chitosane
Echinacea + Midazolam	Les données sont contradictoires Certaines affirment que l'échinacea augmente les taux plasmatiques de midazolam pris par voie orale. D'autres affirment que cette plante diminue les taux plasmatiques de ce MAE pris par voie intraveineuse
Gingko + MAE métabolisés par le foie	Diminution des taux plasmatiques en MAE métabolisés par le foie par stimulation du CYP3A4 par le gingko
Kava + Barbituriques	Majoration de l'effet dépressur du SNC
Kava + Benzodiazépines	Majoration de l'effet dépressur du SNC
Millepertuis + MAE métabolisés par le foie	Diminution des taux plasmatiques en MAE métabolisés par le foie par stimulation du CYP450 par le millepertuis
Pamplemousse + MAE métabolisés par le foie	Augmentation des taux plasmatiques en MAE métabolisés par le foie par inhibition du CYP450 par le pamplemousse
Pipérine + Carbamazépine	Augmentation modeste des taux plasmatiques en carbamazépine
Pipérine + Phénytoïne	Augmentation des taux plasmatiques en phénytoïne
Valériane + Barbituriques	Majoration de l'effet dépressur du SNC
Valériane + Benzodiazépines	Majoration de l'effet dépressur du SNC

Tableau XVII: IM entre les MAE et les produits médicinaux à base de plantes

Inspiré du « Thésaurus des interactions médicamenteuses - Mise à jour en Septembre 2019 – ANSM » [62]
et de « Hansten PD, Horn JR, Joffrin C, Vaugeois J-M. Interactions médicamenteuses avec des produits
médicinaux à base de plantes. In: Top 100 des interactions médicamenteuses. Louvain-la-Neuve: De Boeck
supérieur; 2016 ». [100]

Annexe n°7 : Principales huiles essentielles neurotoxiques [101-103]

Molécules	Plantes contenant les huiles essentielles neurotoxiques	Commentaires
Cétones		
Bornéone Camphre Carvone Cryptone Fenchone Fénone Menthone Pinocamphone Pinocarvone Pipérirone Pulégone Thuyone Transpinocarvone Verbénone	<i>Artemisia herba alba</i> (Armoise) <i>Carum carvi</i> (Carvi) <i>Hyssopus officinalis</i> (Hysope) <i>Lavandula stoechas</i> (Lavande stoechas) <i>Mentha piperita</i> (Menthe poivrée) <i>Mentha pulegium</i> (Menthe pouliot) <i>Rosmarinus officinalis</i> (Romarin) <i>Salvia officinalis</i> (Sauge officinale) <i>Thuya occidentalis</i> (Thuya)	Les effets neurotoxiques sont secondaires à une utilisation de fortes doses ou de doses répétées des huiles essentielles à cétones. Proscrire l'usage interne de ces huiles essentielles
Oxydes		
1,8 cinéole	<i>Eucalyptus globulus</i> (Eucalyptus globuleux) <i>Eucalyptus radiata</i> (Eucalyptus radié)	Le 1,8 cinéole est épiléptogène à dose élevée

Tableau XVIII: Principales huiles essentielles neurotoxiques

Inspiré de « Ollier C. Le conseil en phytothérapie. 2e édition. Rueil-Malmaison: Éd. Pro-officina; 2011. (Pro-officina). » [101], de « Dogna M. 280 huiles essentielles. Paris: G. Trédaniel; 2009. (Les petits répertoires). » [102] et de « Roux D. Annexe 2 : Huiles essentielles et familles biochimiques. In: Conseil en aromathérapie. 2e édition. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer France; 2008. (Pro-officina). » [103]

Annexe n°8 : Entretien de recueil d'informations des Bilans Partagés de Médication [113]

Inspiré de « Assurance Maladie. Questionnaire Entretien de recueil d'information- Bilan Partagé de Médication » [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/88/00028870-9449a31fdc5211ddf61336e02f0c752f/1-formulaire_bilan_entretien_recueil_info.pdf [113]

1. Noms et coordonnées des professionnels de santé qui s'occupent du patient

- Médecin traitant :
Adresse :
Téléphone :
- Infirmière à domicile :
Adresse :
Téléphone :
- Médecin(s) spécialiste(s) :
Adresse :
Téléphone :
- Autre(s) aidant(s) :
Adresse :
Téléphone :

2. Le patient

- **Ses habitudes de vie**
 - Vivez-vous seul(e) à votre domicile, accompagné(e) ou en institution ?
 - Quelqu'un vous aide-t-il au quotidien ? Si c'est le cas, qui est-ce ?
 - Combien de repas par jour prenez-vous et à quels moments de la journée ?
 - Suivez-vous un régime alimentaire particulier (sans sel, sans sucre, ...) ?
 - Consommez-vous certains produits tels que de l'alcool, du pamplemousse, du millepertuis ou du tabac ... ?
- **Son état physiologique**
 - Avez-vous une maladie rénale ou hépatique ?
 - Avez-vous des problèmes de déglutition, de vision, de douleurs articulaires, autres ?
- **Ses allergies**
 - Êtes-vous allergique à certains médicaments ?
 - Si oui, souvenez-vous desquels ?

- Comment se manifeste cette allergie ?
- Êtes-vous déjà allé consulter un allergologue ?

3. Le questionnaire mobilité (facultatif) :

Pour les questions suivantes, répondre soit par « Facilement », soit « Avec difficultés », soit « Avec de l'aide » :

- Vous vous levez ?
- Vous effectuez votre toilette ?
- Vous mangez ?
- Vous allez aux toilettes ?
- Vous vous déplacez dans votre maison ?
- Vous vous déplacez à l'extérieur ?
- Vous vous couchez ?

- Avez-vous fait une chute au cours de cette année ?

4. Les traitements

Cette partie permet de répertorier tous les médicaments figurant dans les dernières délivrances du patient ainsi que ceux pris hors prescription. Compléter le tableau suivant.

Nom et dosage du produit	Aspect	Horaires de prises M-M-S-C	Origine de la prise	Problèmes (lié à la prise, à l'observance ou effets indésirables)

5. La perception des traitements

• Connaissance des médicaments par le patient

- Savez-vous à quoi servent vos médicaments prescrits ?
- A quelle fréquence et quand prenez-vous vos médicaments ?
- Prenez-vous un médicament qui nécessite un suivi particulier (prise de sang, glycémie, ...) ?

• Automédication

- Prenez-vous d'autres produits en plus de ceux qui vous ont été prescrits ?
 - Aromathérapie ?
 - Phytothérapie ?

- Médicaments en libre accès ou sans ordonnance ?
 - Crèmes ?
 - Oligoéléments ?
 - Vitamines ?
 - Collyres ?
 - Inhalations ?
 - Compléments alimentaires ?
 - Dispositifs médicaux ?
- **Prise récente d'antibiotiques** : Avez-vous pris des antibiotiques récemment ?
- **Tolérance et effets indésirables**
 - Ressentez-vous des effets particuliers liés à la prise de vos médicaments (somnolences, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, confusion, ...) ? Si c'est le cas, comment luttez-vous contre ceux-ci ?
 - Ressentez-vous des effets bénéfiques avec votre traitement médicamenteux ?
- **Gestion globale du traitement**
 - A quel(s) moment(s) de la journée prenez-vous vos médicaments ? Vous faites-vous des rappels de prises ?
 - Vous arrive-t-il de manquer de médicaments ?
 - Et au contraire, vous reste-t-il des médicaments à la fin du mois ?
 - Avez-vous tendance à oublier certains de vos médicaments ?
 - Avez-vous certains de vos médicaments en grande quantité chez vous ?
 - Utilisez-vous un pilulier ? Si oui, est-ce vous qui le préparez ? A quelle fréquence ? Pour la semaine ou pour la journée ?
 - Avez-vous des difficultés à préparer vos médicaments (casser les comprimés, blisters, ...)
 - Allez-vous chercher vous-même vos médicaments à la pharmacie ?
 - Gérez-vous la prise de vos médicaments seul(e) ? Etes-vous aidé ?
 - Souhaitez-vous être aidé dans la prise de vos médicaments ?
- **Préparation et prises des médicaments**
 - Avez-vous des difficultés liées à la forme de vos médicaments (comprimés trop gros, gouttes à compter, collyres, ...) ?
 - Ces difficultés sont-elles expliquées par un problème de mouvements de la main ou de vue ?
 - Y'a-t-il des médicaments que vous écrasez ou des gélules que vous ouvrez ?
- **Voyage**
 - Lorsque vous voyagez ou vous quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments ?
- **Utilité des médicaments** :
 - Pensez-vous que certains médicaments sont inutiles ?

6. Le questionnaire observance

Ce questionnaire permet de faire le point en début de programme de l'observance du patient vis-à-vis de son traitement (Voir « Annexe n°1 : Questionnaire d'évaluation de l'observance »).

7. Questions complémentaires (facultatives, en fonction du patient)

- Quel métier exercez-vous ou avez-vous exercé avant votre départ à la retraite ?
- Êtes-vous tombé dernièrement ? Si oui, comment cela s'est-il passé ? Combien de fois cela vous est-il arrivé ?
- Avec votre maladie, quelles sont vos priorités à vous ?
- Avez-vous des questions particulières à me poser ? Si oui, lesquelles ?

Annexe n°9 : Questionnaire Bilan Educatif Partagé pour l'ETP des épilepsies

1. Identité du patient

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Lieu de naissance :

Adresse :

Téléphone fixe :

Téléphone portable :

Téléphone travail :

E-mail :

2. Professionnels de santé s'occupant du patient

- Médecin traitant :

Adresse :

Téléphone :

- Neurologue :

Adresse :

Téléphone :

- Pharmacien :

Adresse :

Téléphone :

3. Situation familiale (Axe psycho-affectif)

- Vivez-vous seul ? En couple ? En concubinage ? Avec vos parents ?
- Avez-vous des enfants à charge ? Combien ? Quel âge ?

4. Situation professionnelle (Axe socio-professionnel)

- Exercez-vous une activité professionnelle ? Si c'est le cas, quelle est-elle ?
- Ou alors, êtes-vous étudiant ? Sans emploi ? Retraité ?

- Avez-vous eu un arrêt de travail cette dernière année ? Si c'est le cas, combien de jours a-t-il duré ?
- Quelle distance sépare votre domicile de votre lieu de travail ou d'études ?
- Quels sont les impacts de votre maladie et de vos traitements sur votre profession ?

5. Habitudes et hygiène de vie (Axe socio-professionnel)

❖ Lieu de vie :

- Vivez-vous dans une maison, un appartement, en internat ... ?

❖ Activité sportives :

- Quelles sont vos activités sportives ?
- A quelle fréquence les exercez-vous ?
- Se déroulent-elles en individuel, en groupe, avec des encadrants, ... ?

❖ Autres activités de loisir :

- Quelles sont vos activités de loisir ?
- A quelle fréquence les exercez-vous ?

❖ Consommation de substances :

- Consommez-vous du tabac ? Si c'est le cas, à quelle fréquence ?
- Consommez-vous des boissons alcoolisées ? Si c'est le cas, à quelle fréquence ?
- Consommez-vous d'autres substances ? Si c'est le cas, à quelle fréquence ?

❖ Sommeil :

- Présentez-vous des troubles du sommeil ?
- Quelle est la durée habituelle de votre sommeil ?
- Quels sont vos horaires de lever et de coucher ?
- Avez-vous déjà présenté une crise d'épilepsie liée à un manque de sommeil ?
- Quelle importance accordez-vous à votre sommeil ?

6. Permis de conduire (Axe socio-professionnel)

- Avez-vous votre permis de conduire ?
- Conduisez-vous actuellement ?
- Avez-vous déjà présenté un accident de la route lié à une crise d'épilepsie ?

7. Maladie(s) dont souffre le patient (Axes biomédical et cognitif)

❖ Pour tous les patients :

• **Description de la maladie épileptique**

- De quel type d'épilepsie souffrez-vous ?
- Depuis quand le diagnostic de votre épilepsie est-il posé ?
- Connaissez-vous la cause de votre épilepsie ? Si c'est le cas, quel est-il ?
- Existe-il des antécédents familiaux d'épilepsie ?
- Quelle est la fréquence de vos crises ?
- Avez-vous déjà été hospitalisé suite à une crise de plus longue durée ? Si c'est le cas, combien de fois et quand cela s'est-il produit ?
- Quelle est votre attitude quand vous allez moins bien ?
- Quand devez-vous contacter le médecin ou les urgences ?

• **Description des crises d'épilepsie**

- Comment se manifestent vos crises d'épilepsie (d'après ce dont vous vous souvenez et ce que vous ont dit les témoins de la crise) ?
- Quand a lieu votre dernière crise ?
- Selon vous, quels sont les facteurs déclencheurs de vos crises ?
- Quelle est votre attitude quand vous faites une crise ?

• **Soucis de santé autres que l'épilepsie**

- Quel est votre poids et votre taille ?
- Avez-vous perdu ou pris du poids durant ces 3 derniers mois ? Si c'est le cas, combien ?
- Présentez-vous d'autres soucis de santé en dehors de votre épilepsie ?
- Prenez-vous d'autres médicaments en dehors de ceux utilisés contre votre épilepsie ? Si c'est le cas, quels sont-ils ?

❖ Pour les patientes en âge de procréer :

- Avez-vous un moyen de contraception ? Si c'est le cas, duquel s'agit-il ?
- Avez-vous un projet de grossesse ?

8. Vécu de la maladie par le patient (Axe biomédical et psycho-affectif)

- Quelle(s) représentation(s) vous faites-vous de votre épilepsie ?
- Comment vivez-vous votre épilepsie au quotidien ?
- Qu'est-ce qui vous inquiète dans votre maladie ?
- Quels sont les impacts et les difficultés en lien avec votre épilepsie et vos traitements que vous rencontrez dans vos activités au quotidien ?

- Au niveau de votre vie au domicile ?
- Au niveau de votre profession et vos études ?
- Au niveau de vos activités sportives et de loisir ?

9. Implication de l'entourage dans l'épilepsie du patient (Axe psycho-affectif)

- Votre épilepsie est-elle connue des membres de votre entourage suivants ? Et comment ont-ils réagi ?
 - Votre famille ?
 - Vos amis ?
 - Votre entourage professionnel ou scolaire ?
- Comment évoquez-vous votre maladie avec vos proches ?
- Est-ce que l'un de vos proches a déjà assisté à l'une de vos crises d'épilepsie ? Si c'est le cas, quelle a été sa réaction ?
- Est-ce que vous savez expliquer à vos proches la conduite à tenir en cas d'urgence ?

10. Les médicaments antiépileptiques

- Quels sont les médicaments que vous prenez contre votre épilepsie ?
- Quelles sont les connaissances que vous avez dessus ?
- Comment et quand les prenez-vous ?
- Vous est-il déjà arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ? Que ressentez-vous quand cela vous arrive ?
- Est-ce que ces médicaments vous semblent efficaces ? Si ce n'est pas le cas, pourquoi ?
- Comment les supportez-vous ? Ressentez-vous des effets indésirables qui vous gênent ?
- Évaluation de l'observance du patient (Voir « Annexe n°1 : Questionnaire d'évaluation de l'observance »)

11. Projets de soin et priorités d'apprentissage

- Quels sont vos projets que vous aimeriez réaliser ? A court terme ? Et à long terme ?
- Comment vous projetez-vous dans 5 ans ?
- Souhaiteriez-vous participer à une ou plusieurs séances d'éducation thérapeutique ? Quelles sont vos attentes de celles-ci ?

Bibliographie

1. Épilepsie CN, Collectif. Épilepsies, guide à l'usage des patients et de leur entourage. 2e édition. Montreuil: Bash; 2010. 224 p.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. avr 2005;46(4):470-2.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. avr 2014;55(4):475-82.
4. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
5. Vibert J-F, Willer J-C, Apartis-Bourdieu E, Arnulf I, Dodet P, Huberfeld G, et al. Neurophysiologie: de la physiologie à l'exploration fonctionnelle avec simulateur informatique. 3e édition. (Campus illustré).
6. Architecture du cerveau [Internet]. Parlons sciences. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur : <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/architecture-du-cerveau>
7. Les neurones pour apprendre [Internet]. Sciences cognitives. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://sciences-cognitives.fr/les-neurones-pour-apprendre/>
8. Rohkamm R, Grosshans B. Épilepsies. In: Atlas de poche de neurologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2016. p. 248-53. (Atlas de poche).
9. Rohkamm R, Grosshans B. Crises d'épilepsie. In: Atlas de poche de neurologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2016. p. 198-201. (Atlas de poche).
10. Huberfeld G, Eisai. L'ÉPILEPSIE - Comment agissent les médicaments antiépileptiques : Focus sur les récepteurs AMPA au glutamate.
11. Blauwblomme T, Jiruska P, Huberfeld G. Mechanisms of ictogenesis. *Int Rev Neurobiol*. 2014;114:155-85.
12. La synapse glutamatergique. | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-synapse-glutamatergique_fig1_41407629
13. Bernard C. Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. *La Presse Médicale*. 1 mars 2011;40(3):256-64.
14. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE

Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. avr 2010;51(4):676-85.

15. Biraben A, Eisai. Les différentes classifications en épilepsies - Classification des épilepsies et classification des crises, bien comprendre pour bien traiter.
16. Rohkamm R, Grosshans B. Tableaux. In: Atlas de poche de neurologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2016. p. 403-504. (Atlas de poche).
17. Quelles sont les causes de l'épilepsie ? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html>
18. Loizon M, Rheims S. Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante. La Presse Médicale. 1 mars 2018;47(3):234-42.
19. Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance – Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. Neuropharmacology. 24 sept 2019;107790.
20. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 15 mai 2012;78(20):1548-54.
21. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-77.
22. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history. Neurology. janv 2008;70(1):54-65.
23. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 01 2018;75(3):279-86.
24. Rohkamm R, Grosshans B. Crises non épileptiques. In: Atlas de poche de neurologie. 2e édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2016. p. 202-5. (Atlas de poche).
25. Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie. Épilepsie(s) et comorbidités psychiatriques - Quels liens ? Recherches et perspectives [Internet]. juin 2015 [cité 1 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2015/07/RetP-juin2015.pdf>
26. Fray S, Ben Ali N, Kchaou M, Chebbi S, Belal S. Les critères prédictifs d'une épilepsie pharmacorésistante chez l'enfant. Revue Neurologique. 1 oct 2015;171(10):730-5.
27. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy Research. 1 juill 2007;75(2):192-6.

28. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. nov 1998;51(5):1256-62.
29. De Toffol B, Hingray C, Biberon J, El-Hage W. Les comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie. *La Presse Médicale*. 1 mars 2018;47(3):243-50.
30. Picot M-C, Faucanié M, Rheims S. Les SUDEP en France - Les cahiers d'Épilepsies. mars 2015;5(1):15-20.
31. Picot M-C. SUDEP : épidémiologie et prise en charge. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 avr 2019;10(2):141-6.
32. Bianchi V, El Anbassi S. Antiépileptiques. In: *Médicaments*. 2e édition. Louvain la Neuve: De Boeck supérieur; 2018. p. 15-21. (Prépa pharma).
33. Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. Antiépileptiques (anticonvulsivants). In: *Le guide pharmaco clinique*. Rueil-Malmaison: Le Moniteur des pharmacies - Wolters Kluwer France; 2009. p. 789-816.
34. Résumé des caractéristiques du produit - DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66303560&typedoc=R>
35. Résumé des caractéristiques du produit - EPITOMAX 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61913385&typedoc=R>
36. Résumé des caractéristiques du produit - FYCOMPA (Pérampanel) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191029146370/anx_146370_fr.pdf
37. Résumé des caractéristiques du produit - GABITRIL 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60058517&typedoc=R>
38. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61358994&typedoc=R>
39. Résumé des caractéristiques du produit - KEPPRA (Lévétiracétam) - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191004145869/anx_145869_fr.pdf

40. Résumé des caractéristiques du produit - LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69658075&typedoc=R>
41. Résumé des caractéristiques du produit - LYRICA (Prégabaline) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730142035/anx_142035_fr.pdf
42. Résumé des caractéristiques du produit - MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65201684&typedoc=R>
43. Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67298504&typedoc=R>
44. Résumé des caractéristiques du produit - PRODILANTIN 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion/solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60771794&typedoc=R>
45. Résumé des caractéristiques du produit - SABRIL 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61139833&typedoc=R>
46. Résumé des caractéristiques du produit - TALOXIA 600 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60223278&typedoc=R>
47. Résumé des caractéristiques du produit - TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R>
48. Résumé des caractéristiques du produit - TRILEPTAL 300 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R>

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61556061&typedoc=R#RcplIndicTherap

49. Résumé des caractéristiques du produit - ZARONTIN 250 mg/5 ml, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68481191&typedoc=R>
50. Résumé des caractéristiques du produit - ZEBINIX (Eslicarbazépine) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190923145570/anx_145570_fr.pdf
51. Résumé des caractéristiques du produit - ZONEGRAN (Zonisamide) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146377/anx_146377_fr.pdf
52. VIDAL - VIMPAT 100 mg cp pellic - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/vimpat-88830-pharmacodynamie.htm>
53. Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2019 [cité 21 nov 2019];(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011501.pub2/full/fr>
54. Résumé des caractéristiques du produit du Brivaracétam [Internet]. EMA Europa EU; 2016. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information_fr.pdf
55. Résumé des caractéristiques du produit - DIACOMIT (Stiripentol) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142174/anx_142174_fr.pdf
56. Résumé des caractéristiques du produit - INOVELON (Rufinamide) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190731145477/anx_145477_fr.pdf
57. Résumé des caractéristiques du produit - GARDENAL 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63707416&typedoc=R>

58. Résumé des caractéristiques du produit - RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68429141&typedoc=R>
59. Résumé des caractéristiques du produit - URBANYL 20 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63470312&typedoc=R>
60. Résumé des caractéristiques du produit - VALIUM 1 POUR CENT ROCHE, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63196256&typedoc=R>
61. Résumé des caractéristiques du produits - BUCCOLAM 10mg solution buccale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190212143824/anx_143824_fr.pdf
62. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses - Mise à jour en Septembre 2019 [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf
63. FFRE | La chirurgie contre l'épilepsie [Internet]. FFRE. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <http://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/traitements/chirurgie/>
64. Netgen. Chirurgie de l'épilepsie : l'approche curative [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-247/Chirurgie-de-l-epilepsie-l-approche-curative>
65. Toffol B de. Troubles psychiatriques de l'épilepsie chez l'adulte. /data/traites/ps/37-59256/ [Internet]. 5 déc 2012 [cité 23 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/735521>
66. Dozières-Puyravel B, Auvin S. Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant. Pratique Neurologique - FMC. 1 sept 2017;8(3):132-43.
67. De Saint-Martin A, Burger M-C. Le régime cétogène : un régime de l'extrême ? Médecine des maladies métaboliques. 1 mars 2013;7(2):139-43.
68. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open. juin 2018;3(2):175-92.

69. Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, Terschak JA, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain: A Journal Of Neurology*. févr 2016;139(Pt 2):431-43.
70. Dozières-Puyravel B, Auvin S. Erratum de l'article « Régime cétogène dans les épilepsies de l'enfant » [Prat. Neurol. 8 (3) (2017) 132–143]. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 sept 2018;9(3):234.
71. Micoulaud-Franchi JA, Lanteaume L, Pallanca O, Vion-Dury J, Bartolomei F. Biofeedback et épilepsie pharmacorésistante : le retour d'une thérapeutique ancienne ? *Revue Neurologique*. 1 mars 2014;170(3):187-96.
72. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 1 janv 2017;44:147-56.
73. Ramgopal S, Thome-Souza S, Loddenkemper T. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2013 [cité 7 oct 2019];13(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3607723/>
74. Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 sept 2019;31(3):153-72.
75. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications [Internet]. VIDAL. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23604/cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications/>
76. Dimitrova EK. Epidyolex [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
77. Zaccara G, Schmidt D. Do traditional anti-seizure drugs have a future? A review of potential anti-seizure drugs in clinical development. *Pharmacological Research*. 1 févr 2016;104:38-48.
78. Eisai, Derambure P, Hirsch E, Dupont S. Mes médicaments, mon épilepsie, mon quotidien.
79. Assurance Maladie. Questionnaire d'évaluation de l'observance [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5396/document/questionnaire-evaluation-observance-assurance-maladie.pdf>
80. Conduite à tenir en cas de crise | Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: http://efappe.epilepsies.fr/?page_id=364

81. Emmanuelle ADR. Que faire en cas de crise convulsive [Internet]. MonPediatre.net. 2015 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.monpediatre.net/que-faire-en-cas-de-crise-convulsive/>
82. Que faire en cas de crise ? - Épilepsie France [Internet]. [cité 15 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/que-faire-en-cas-de-crise.html>
83. PLS [Internet]. Yvon mag. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://mag.yvon.eu/blog/2018/04/07/secourisme-connaissiez-gestes-sauvent/pls/>
84. Diastat[®] C-IV (gel rectal de diazépam) Système d'administration rectale Diastat[®] AcuDial[™] C-IV (gel rectal de diazépam) Système d'administration rectale Rx uniquement [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=88e0f275-dd7b-447d-b9d3-316a06da934f&type=display>
85. Shire, ANSM. BUCCOLAM - Midazolam, Solution buccale - Bloc de guides d'administration [Internet]. 2018 [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1bc77e3e6e2e56dff35a69c13fc36434.pdf
86. ANSM, Delonca J, Brunel A-S. Lettre aux professionnels de santé - BUCCOLAM : avertissement lié au risque d'inhalation / ingestion du capuchon de seringues pré-remplies [Internet]. 2018 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/68c72b8204e6de0cc55f7aefccc6de57.pdf
87. Brissart H, Maillard L, Derambure P. Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte: approche clinique et pratique. Louvain-la-Neuve Paris: De Boeck supérieur; 2018. (Collection neuropsychologie).
88. Desfosses C. Les médicaments qui abaissent le seuil des convulsions. Le Médecin du Québec. déc 2002;37(12).
89. Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes [Internet]. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article467>
90. Passard S, Grasset L, Terrasse A, Brunel P. Régime cétogène et problématique des apports glucidiques des médicaments associés. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 févr 2017;31(1):41.
91. Le Dare B, Aubin F, Barbazan C, Rucheton A, Boivin P-N, Delaunay S, et al. Régime cétogène et médicaments en pédiatrie à l'hôpital. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 1 mars 2016;51(1):72.

92. Longo V, Gibaud S, Raffo E, Favre E, Leininger-Muller B. La diète cétogène dans le traitement de l'épilepsie des enfants [Internet]. 2009. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_LONGO_VIRGINIE.pdf
93. Mon Régime Cétogène | Recettes, astuces, explications et témoignages. [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://monregimecetogene.fr/index.php>
94. Nutricia, Chiquot E, Grouazel S. Régime cétogène - Mon livret recettes [Internet]. Disponible sur: https://www.nutricia.fr/fileadmin/Pdf/livret_recette_ketocal.pdf
95. Régime Cétogène pour enfants épileptiques calculer cuisiner CHU-Strasbourg [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cetojaime.com/fr/connexion-3.html>
96. Dupont S. Spécificités de la prise en charge de la femme épileptique. La Presse Médicale. 1 mars 2018;47(3):251-60.
97. Navarro V. Les épilepsies chez la femme - La gynécologie au cœur de la prise en charge des maladies chroniques [Internet]. [cité 31 janv 2020]. Disponible sur: <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2019/03/PR-NAVARRO-EPILEPSIE.pdf>
98. Traitements des crises d'épilepsie cataméniale (liée aux menstruations) [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cochrane.org/fr/CD013225/EPILEPSY-traitements-des-crisis-depilepsie-catameniale-liee-aux-menstruations>
99. Picot C, Bernard N, Bouslama M, Doray B, Gautier S, Lacroix I, et al. Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux - Synthèse. Rapport de l'ANSM; 2019.
100. Hansten PD, Horn JR, Joffrin C, Vaugeois J-M. Interactions médicamenteuses avec des produits médicinaux à base de plantes. In: Top 100 des interactions médicamenteuses. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2016.
101. Ollier C. Le conseil en phytothérapie. 2e édition. Rueil-Malmaison: Éd. Pro-officina; 2011. (Pro-officina).
102. Dogna M. 280 huiles essentielles. Paris: G. Trédaniel; 2009. (Les petits répertoires).
103. Roux D. Annexe 2 : Huiles essentielles et familles biochimiques. In: Conseil en aromathérapie. 2e édition. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer France; 2008. (Pro-officina).
104. L'épilepsie des enfants au quotidien - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html>

105. Emploi - Épilepsie France [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/emploi.html>
106. Barnault M, Dutruel D. Place de l'activité physique dans la prise en charge des pathologies neurologiques. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2017;56(563):26-32.
107. Bartolomei F, LFCE, Eisai. L'Épilepsie et le sport - Le guide pour tous.
108. Baignade - Épilepsie France [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/prevention/baignade.html>
109. Vespignani H. Épilepsie et conduite automobile : Est-ce compatible ? 2015.
110. Épilepsie - France. Prévenir les risques au quotidien [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: http://www.epilepsie-france.com/fileadmin/Vie_de_l_association/com_externe/Depliant_EF/EPILEPSIE_RISQUE_2019_HD.pdf
111. L'épilepsie au quotidien - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html>
112. Bilan de médication [Internet]. Pharmacie-clinique.fr. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/bilan-de-medication/>
113. Assurance Maladie. Questionnaire Entretien de recueil d'information- Bilan Partagé de Médication [Internet]. [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/88/00028870-9449a31fdc5211ddf61336e02f0c752f/1-formulaire_bilan_entretien_recueil_info.pdf
114. Traynard P-Y, Gagnayre R. Éducation thérapeutique du patient en ville et sur le territoire. Paris: Maloine; 2013. (Éducation du patient).
115. Simon D, Traynard P-Y, Bourdillon F, Gagnayre R, Grimaldi A. Éducation thérapeutique: prévention et maladies chroniques. 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013. (Abrégés).
116. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
117. Lagrange S, Antier D, Maupoil V, Biberon J, Julien-Laferrriere O. Mise en place d'un nouveau programme d'éducation thérapeutique du patient chez l'adulte épileptique au CHRU de Tours : éléments d'optimisation et place du pharmacien. 2016.
118. Missions - Épilepsie France [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/association/missions.html>


119. Qui sommes-nous ? – LFCE: Ligue Française contre l'Épilepsie [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.epilepsie-info.fr/qui-sommes-nous/>
120. FFRE | Nos missions [Internet]. FFRE. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-epilepsie.fr/ffre-fondation/nos-missions/>
121. Qui sommes-nous ? | Fédération des Associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères [Internet]. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: https://efappe.epilepsies.fr/?page_id=19

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mme Constance PICHOT

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : 

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21200320**

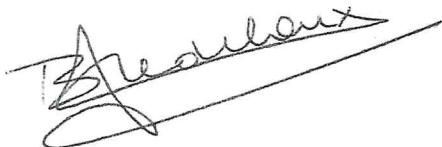
N° Thèse : **22**

Nom et Prénom : **PICHOT Constance**

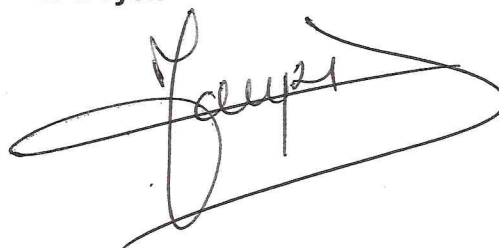
Sujet : **Prise en charge et place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des
patients atteints d'épilepsies pharmacorésistantes**

Tours, le : **26/06/2020**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



PICHOT Constance

N° 22

Prise en charge et place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints d'épilepsies pharmacorésistantes

Les épilepsies sont des maladies neurologiques chroniques encore mal connues du public. Malgré les nombreux médicaments antiépileptiques présents aujourd'hui sur le marché, un tiers des patients continue à faire des crises malgré l'essai de ces médicaments. Ces patients dits pharmacorésistants sont alors plus exposés à de lourdes difficultés dans différents domaines de leur vie quotidienne : tâches ménagères, apprentissage scolaire, relations sociales, travail, ... C'est pourquoi, une prise en charge spécifique nécessitant une équipe de soin pluridisciplinaire doit leur être le plus rapidement proposée. Le pharmacien d'officine y occupe une place grandissante au fil du temps. Pour aider au mieux ses patients, il est nécessaire qu'il ait des connaissances sur la physiopathologie des épilepsies et sur leurs traitements médicamenteux, chirurgicaux, et complémentaires pouvant être proposés. De plus, il joue son rôle d'éducateur de santé auprès des patients et de leur entourage grâce à ses nouvelles missions. Ces dernières ne cesseront de s'accroître grâce aux nouvelles thérapies actuellement en cours d'essais cliniques.

MOTS-CLÉS

Épilepsie, Pharmacorésistance, Antiépileptique, Neurochirurgie, Stimulation du nerf vague, Régime cétogène, Chronopharmacologie, Pharmacien d'officine, Éducation thérapeutique

JURY

PRÉSIDENT : M. Daniel ANTIER, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie et Pharmacien Hospitalier au CHRU Bretonneau de Tours

MEMBRES :

- M. Pierre BREDELOUX, Maître de conférences et Pharmacien chercheur en Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Tours
- Mme Élisabeth MARCHAL, Pharmacien titulaire d'officine à Mont-Près-Chambord
- M. Didier HUGUET, Pharmacien titulaire d'officine à Châteaudun

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 26 Juin 2020 à la Faculté de Pharmacie de Tours