



ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe Maupas »

Année 2024-2025

N°92

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**PLACE DE LA CHRONOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS
ÉPILEPTIQUES**

Par

Thibault Defrémont

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 NOVEMBRE 2024

JURY :

Président :

MAUPOIL Véronique, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de Pharmacie, Tours

Membres :

BREDELOUX Pierre, Docteur en pharmacie, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie, Tours

METEIER Véronique, Docteur en pharmacie, Praticien attaché, CHU de Clocheville, Tours

BATHIER Julien, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine, Pharmacie Equatop, Saint-Cyr-sur-Loire

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres 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 : 28/11/24

L'étudiant

DEFREMONT Thibault

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

À ma présidente de thèse, Madame Maupoil, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

À mon directeur de thèse, Monsieur Bredeloux, merci pour votre soutien et votre bienveillance pendant la réalisation de ce travail.

À Madame Meteier, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je garde un très bon souvenir de notre travail ensemble durant mon stage de 5^{ème} année. Votre œil avisé sur l'épilepsie me semblait indispensable pour juger ce travail.

À Monsieur Bathier, merci d'avoir rejoint ce jury pour y apporter une touche officinale avertie. Merci pour ton amitié et ces années à tes côtés.

À mes parents, merci de m'avoir toujours soutenu dans mon parcours. Cette réussite je vous la dois et je ne saurais comment vous en remercier. J'espère que vous êtes fiers de moi et que vous continuerez de l'être tout au long de ma vie. Je vous aime fort.

À Fanny, merci pour cet amour fraternel. Même si la route fut parsemée d'embûches, l'amour triomphe toujours.

À toute ma famille, merci de m'avoir aidé à me construire et de toujours être là dans les moments de joie comme de doute.

À ma Coco, merci pour ton amitié sans faille. Merci pour nos spectacles, nos voyages, nos restos et tous ces instants de vie qui font que nous avons écrit cette si belle histoire.

À ma Cécile, merci pour cette amitié si sincère. Merci de m'avoir fait vivre cette vie estudiantine, de m'avoir suivi dans toutes mes folies et de continuer à m'y suivre.

À ma Jul, merci pour cette amitié folle. Merci pour ces moments de rire, de joie et de fête. Être à tes côtés est toujours un régal. La team officinale restera toujours la meilleure.

À tous mes amis et ces rencontres que j'ai eu la chance de faire durant mes années étudiantes, merci à tous, vous avez fait de ces années un rêve.

À l'équipe de la Pharmacie du Clos de l'Arche, merci de m'avoir si bien formé et instruit. J'ai passé 6 mois intenses et riches en émotions à vos côtés.

À l'équipe de la Pharmacie Cœur de Loire, merci de rendre ce travail fabuleux au quotidien, vous avoir comme collègues est un réel plaisir.

Table des matières

Listes des abréviations	8
Table des figures	10
Table des tableaux	11
Introduction	12
I. Chronobiologie	13
A. Chronobiologie.....	13
1. Histoire et définition	13
2. Rythmes biologiques.....	13
3. Paramètres d'un rythme biologique	14
4. Chronophysiologie	16
5. Rythmes circadiens	16
6. Horloge interne	16
7. Synchroniseurs	17
8. Horloges périphériques	18
9. Rythmes marqueurs.....	19
B. Chronopharmacologie.....	19
1. Définition	19
2. Chronopharmacocinétique	20
3. Chronesthésie	23
4. Chronergie.....	24
II. Généralités sur l'épilepsie.....	30
A. Définition de l'épilepsie.....	30
B. Épidémiologie.....	30
C. Physiopathologie de l'épilepsie.....	31
1. Rappels anatomiques.....	31
2. Rappels physiologiques.....	32
3. Ictogénèse.....	37
4. Épileptogénèse	38
5. Électroencéphalogramme (EEG)	39
D. Différents types d'épilepsie.....	40
1. Épilepsie en fonction de la crise	41
2. Épilepsie en fonction du syndrome.....	42
3. Encéphalopathies épileptiques	42
4. État de mal épileptique.....	42
E. Étiologies	42
F. Facteurs de risque	43
G. Diagnostic	43
H. Stratégie de prise en charge thérapeutique.....	44
1. Objectifs d'instauration d'un traitement antiépileptique	44
2. Traitements antiépileptiques médicamenteux	44
3. Traitements antiépileptiques non médicamenteux	48
4. Stratégie de prise en charge thérapeutique de l'épilepsie de l'adulte	50
5. Stratégie de prise en charge thérapeutique de l'épilepsie chez la femme en âge de procréer	51
6. Stratégie de prise en charge thérapeutique de l'épilepsie chez la femme enceinte et allaitante	51
7. Stratégie de prise en charge de l'épilepsie de l'enfant.....	53
I. Épilepsie pharmacorésistante.....	54
1. Définition	54

2.	Épidémiologie	54
3.	Diagnostic d'une épilepsie pharmacorésistante	55
III.	Chronothérapie	56
A.	Chronothérapie.....	56
B.	Cycles épileptiques	56
1.	Rythmes circadiens	57
2.	Cycle éveil/sommeil.....	57
3.	Rythmes multidiens.....	57
4.	Autres schémas possibles.....	57
5.	Études sur le système cyclique de l'épilepsie	58
C.	Localisation et sémiologie des crises d'épilepsie	59
1.	Localisation des crises	59
2.	Sémiologie des crises.....	60
D.	Chronopharmacocinétique des médicaments antiépileptiques.....	60
1.	Études animales.....	60
2.	Études humaines	61
E.	Chronopharmacodynamie des médicaments antiépileptiques.....	62
1.	Études animales.....	62
2.	Études humaines	63
F.	Dosage différentiel.....	64
1.	Étude de Guilhoto	65
2.	Étude de Loddenkemper	66
3.	Étude de Mirzoev	66
4.	Étude d'Yegnanarayan.....	67
5.	Étude de Thome-Souza	67
G.	Zeitgebers	68
H.	Mélatonine.....	68
I.	Traitement personnalisé	69
J.	Synthèse.....	69
	Conclusion.....	71
	Bibliographie.....	72

Listes des abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination
ADNFLE : Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy
AE : Antiépileptique
AMPA : α -amino-3-hydroxy- 5-méthylisoxazol-4-propionate
AP : Phosphatase alcaline
ATP : Adénosine-Triphosphate
AUC : Aire sous la courbe de concentration en fonction du temps
 B_{max} : Site de liaison
Cis-DPP : Cisdiamine-dichloroplatine
 C_{max} : Concentration plasmatique maximale
CYP : Cytochrome
DL₅₀ : Dose létale 50
DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EEG : Électroencéphalogramme
EI : Effets Indésirables
EME : État de mal épileptique
EPPR : Épilepsie Partielle Pharmacorésistante
GABA : Acide γ -aminobutyrique
GAD : Glutamate décarboxylase
GAT : Transporteurs électrogéniques de GABA
GGT : Gamma-glutamyl transférase
iGluR : Récepteurs glutamatergiques ionotropiques
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
HALO : Heures après l'apparition de la lumière
ILAE : Ligue Internationale contre l'Épilepsie
 K_a : Taux d'absorption
 K_d : Affinité des sites de liaison
LAP : Leucine aminopeptidase
Mesor : Midline Estimating Statistic Of Rhythm
mGluR : Récepteurs glutamatergiques métabotropiques couplés à des protéines G
MMTE : Médicaments à Marge Thérapeutique Étroite
MSIE : Mort Subite Inattendue en Épilepsie
mV : milliVolt
NAG : N-acétyl- β -D-glucosaminidase
NFS : Numération de la Formule Sanguine
NMDA : N-méthyl-D- aspartate
NSC : Noyaux Suprachiasmatiques
NT : Neurotransmetteur
PA : Potentiel d'action
PCR : Polymerase Chain Reaction
PEC : Prise en charge
pH : potentiel Hydrogène
PLS : Position Latérale de Sécurité
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PP : Protéine plasmatique
SGT : Glutamo-pyruvique transaminase
SGOT : Glutamo-oxalacétique transaminase
SN : Système Nerveux

SNC : Système Nerveux Central

T° : Température

TCA : Acides tricarboxyliques

t_{max} : Temps pour atteindre le pic de concentration par rapport à T₀

V_d : Volume de distribution

VRH : Voie rétino-hypothalamique

Table des figures

Figure n°1 : Illustration graphique d'un rythme hypothétique

Figure n°2 : Localisation des noyaux suprachiasmatiques, de l'hypothalamus et de la glande pinéale

Figure n°3 : Impact de la lumière sur les noyaux suprachiasmatiques et *in fine* l'horloge circadienne

Figure n°4 : Concept de la chronopharmacologie

Figure n°5 : Rôle des rythmes biologiques dans les processus intervenant au cours du devenir du médicament dans l'organisme

Figure n°6 : Répartition des différents lobes dans le cerveau

Figure n°7 : Phases du potentiel d'action

Figure n°8 : Structure d'une synapse chimique et d'une synapse électrique

Figure n°9 : Transmission synaptique gabaergique

Figure n°10 : Transmission synaptique glutamatergique

Figure n°11 : Mise en place des électrodes sur le cuir chevelu afin de réaliser un EEG

Figure n°12 : EEG montrant les décharges pointes-ondes généralisées typiques d'une épilepsie absence

Figure n°13 : Stimulation du nerf vague

Figure n°14 : Principe du biofeedback

Figure n°15 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de l'épilepsie de l'enfant

Figure n°16 : Cycles épileptiques

Figure n°17 : Graphiques montrant les variations plasmatiques de la carbamazépine (a) et la distribution des crises du lobe frontal sur plusieurs heures (b)

Figure n°18 : Graphique du dosage égal et du dosage différentiel de la carbamazépine dans l'épilepsie tonico-clonique nocturne

Table des tableaux

Tableau n°1 : Exemples de paramètres utilisant les différents rythmes biologiques avec leurs périodes

Tableau n°2 : Exemples de médicaments dont leur chronotoxicité et leur chronotolérance ont été étudiées

Tableau n°3 : Médicaments antiépileptiques et principales propriétés

Tableau n°4 : Moment de la journée avec le plus de prédispositions aux crises d'épilepsie en fonction de la localisation de celle-ci

Tableau n°5 : Types de crises d'épilepsie selon un schéma éveil/sommeil

Tableau n°6 : Synthèse des propriétés chronopharmacocinétiques des molécules antiépileptiques étudiées chez l'Homme

Tableau n°7 : Synthèse des propriétés chronopharmacodynamiques des molécules antiépileptiques étudiées chez l'Homme

Introduction

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé clef dans le parcours de soins. Il permet de donner les bons conseils au patient sur les médicaments qu'il délivre afin d'en optimiser leur efficacité et leur tolérance.

De nombreuses interrogations surviennent au comptoir et beaucoup autour de la prise du médicament : plutôt le matin ou le soir ? Pendant ou en dehors du repas ? Je peux le prendre avec mes médicaments habituels ?

Les médicaments antiépileptiques sont délivrés tous les jours en pharmacie et les patients touchés par cette maladie sont très à l'écoute quant à la prise de leur traitement car elle conditionne la récurrence des crises.

L'épilepsie est une maladie neurologique qui touche des millions de personnes. Elle est associée à divers types de crises altérant la vie du patient. Elle connaît aujourd'hui énormément de résistances car les traitements peuvent devenir inefficaces et amener à de multiples effets indésirables. Un mauvais contrôle des crises et des traitements aboutit dans certains cas à une mort subite inattendue en épilepsie.

Lors de mon stage hospitalo-universitaire de cinquième année en neuropédiatrie, j'ai pu observer les effets délétères d'une pharmacorésistance aux antiépileptiques. Les enfants que j'ai côtoyés ne cessaient de faire des crises durant la journée et leurs parents étaient dépassés par la maladie. L'utilisation de plusieurs molécules à des posologies maximales ne suffisaient plus pour arriver à stabiliser le patient. Les médicaments déclenchaient de multiples effets indésirables qui pouvaient avoir des effets à long terme.

De nombreuses hospitalisations étaient dues à un épuisement parental et la part psychologique associée à la maladie était très présente. Je me suis donc demandé quelle autre thérapeutique aurait pu optimiser les traitements et ainsi soulager au mieux le patient et sa famille.

La chronothérapie correspond à l'administration d'un médicament en fonction du temps pour en augmenter son efficacité et en diminuer sa toxicité. Elle cherche à donner au patient une meilleure qualité de vie en se basant sur le fonctionnement de l'horloge circadienne. Elle a déjà fait l'objet d'études dans certaines pathologies distinctes et pourrait être la solution dans l'épilepsie. Elle est particulièrement utile dans des pathologies où les patients sont en échec thérapeutique.

Dans ce manuscrit, nous étudierons donc dans un premier temps la chronobiologie et ses divers aspects. Dans un second temps, nous développerons l'épilepsie et sa stratégie thérapeutique afin de mieux comprendre l'intérêt de la chronothérapie dans cette maladie. Pour finir, nous exposerons les études mettant en lien les rythmes biologiques et l'épilepsie ainsi que celles spécifiques aux antiépileptiques et à l'utilisation de la chronothérapie dans l'épilepsie.

I. Chronobiologie

A. Chronobiologie

1. Histoire et définition

Selon l'INSERM, la chronobiologie est caractérisée par l'**étude des rythmes biologiques dans l'organisme** (1). Elle naît en 1729 avec **Jean-Jacques d'Ortous de Mairan** et son expérience sur le mimosa pudique (2).

Les philosophes comme Aristote et Dioclès émettaient l'hypothèse que les phénomènes cycliques étaient reliés à l'astronomie. Hippocrate recommandait même que les médecins devaient avoir des connaissances astronomiques pour soigner. Il émanait donc que les rythmes biologiques étaient exogènes, sous l'influence de facteurs externes à l'organisme (3).

En 1729, Jean Jacques d'Ortous de Mairan démontre la nature endogène de certains rythmes biologiques via les changements diurnes du mimosa. Le mimosa pudique a la particularité de présenter des feuilles se refermant la nuit (3). Il décide de placer cette plante dans l'obscurité totale en l'absence de variation de température ou d'humidité et se rend ainsi compte que le mimosa poursuit la fermeture de ses feuilles durant la nuit. Il met en évidence une possible origine endogène de régulation (2).

En 1758, Duhamel du Monceau confirme cette hypothèse en réalisant une expérience sur le mouvement des feuilles de sensitive (3).

Au début du XXème siècle, des études sont entreprises sur des animaux et ce n'est que dans les années 60 qu'éclosent des expériences sur l'Homme. En 1962, un spéléologue du nom de **Michel Siffre** effectue une expérience de soixante jours dans un glacier des Alpes à 130 mètres de profondeur. Il cherche à analyser les réactions du corps humain sans lumière et sans contrainte sociale dans des conditions loin d'être optimales. Il ne mange ou ne dort que lorsqu'il en ressent le besoin, la température est aux alentours de 0°C et l'humidité à 98%. En outre, il démontre que le rythme de vie n'est pas de 24 heures mais de 24 heures et trente minutes. Il rapporte avoir été perdu dans l'échelle du temps. Il percevait le temps comme deux fois moins vite que le temps réel (2).

À la suite de cette expérience, il met aussi en évidence, qu'en absence de repère temporel, sa mémoire fut affectée. Il était incapable de se souvenir de son dernier repas par exemple. Il réitérera son expérience en passant 205 jours dans la Midnight Cave au Texas (1972) et 73 jours dans la grotte de la Clamouse (2000) pour étudier l'impact du vieillissement sur l'horloge biologique (2).

2. Rythmes biologiques

Les rythmes biologiques sont des **variations cycliques de l'organisme**. Chaque Homme est régi par les rythmes biologiques et prend ainsi en compte l'alternance jour/nuit, la durée d'une journée, les changements de saisons (3).

En 1865, Claude Bernard émet l'idée que l'organisme est constant et a besoin d'un milieu intérieur stable. En 1929, cette idée est reprise et développée par un physiologiste américain Cannon et la théorie de l'homéostasie est posée. L'homéostasie est nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme et des systèmes de rétroaction sont mis en place si cet équilibre est rompu (3).

Au XIX^{ème} siècle, un pharmacien du nom de Julien Joseph Virey a étudié ces rythmes biologiques. À son époque, il pense qu'ils ont un caractère inné. Il émet l'hypothèse d'un contrôle par des horloges biologiques en relation avec l'environnement et l'alternance jour/nuit. Après certaines études, il fut même avant-gardiste de la chronothérapie car il émane que les effets des médicaments pourraient varier en fonction de l'heure d'administration (4).

3. Paramètres d'un rythme biologique

Un rythme biologique se caractérise par le report de valeurs expérimentales d'une variable mesurées en fonction du temps. Il se détermine grâce à différents paramètres : une période, un emplacement du pic, une amplitude et un niveau moyen (5).

Néanmoins, un paramètre physiologique n'est pas constant au cours du temps. Il présente des valeurs minimales et maximales. La chronobiologie étudie donc la structure temporelle des organismes et ses mécanismes d'altérations (3).

3.1. Période T

La période T détermine la durée complète d'un cycle. Elle est définie comme l'**intervalle de temps nécessaire pour obtenir deux épisodes qui se reproduisent au cours d'une variation** (3). Les rythmes biologiques sont donc divisés en trois catégories en fonction de leur période :

- Les **rythmes circadiens** (tableau n°1) sont les plus connus, ils possèdent une période d'environ 24 heures
- Les **rythmes ultradiens** (tableau n°1) sont les rythmes avec une période plus courte et une fréquence plus rapide
- Les **rythmes infradiens** (tableau n°1) sont les rythmes avec une période plus longue et une fréquence plus lente (3).

<u>Domaines</u>	<u>Périodes</u>	<u>Exemples</u>
Rythmes ultradiens	T < 20 heures	Prise de nourriture
Rythmes circadiens	20 heures < T < 28 heures	Cortisol plasmatique, Pression sanguine, Cycle éveil-sommeil
Rythmes infradiens	T > 28 heures T ~ jours T ~ 30 jours T ~ 1 an	Rejet de greffon Menstruation Rhinite allergique

Tableau n°1 : Exemples de paramètres utilisant les différents rythmes biologiques avec leurs périodes (3)

Cependant, une même variable peut être affiliée à plusieurs catégories. Par exemple, le cortisol ou la testostérone plasmatiques bénéficient d'un rythme ultradien, circadien et circannuel (3).

3.2. Amplitude

L'amplitude correspond à **50 % de la différence entre les valeurs maximales (le pic) et minimales (le creux) d'un paramètre (3).**

3.3. Phase

La phase d'un rythme se définit comme le **moment de référence permettant de situer un rythme par rapport à un autre moment de référence (3).**

Ce moment de référence peut être minuit de l'heure locale, le premier janvier, un pic d'une variable utilisée comme indice de référence (température corporelle) ou l'heure de début de sécrétion d'une hormone (mélatonine) (3). La phase d'un rythme est plus communément identifiée par le moment où la variable atteint sa valeur maximale ou minimale. Le but est de trouver un événement facile à identifier et de courte durée (3).

Ces divers paramètres sont difficiles à déterminer et sont uniquement quantifiables via une méthode analytique. Le modèle le plus utilisé en chronobiologie est l'**approximation du cosinor**. Elle utilise une courbe cosinus des mesures disponibles et établit ainsi les paramètres du rythme. On mesure l'acrophase ou la bathyphase (figure n°1) (3).

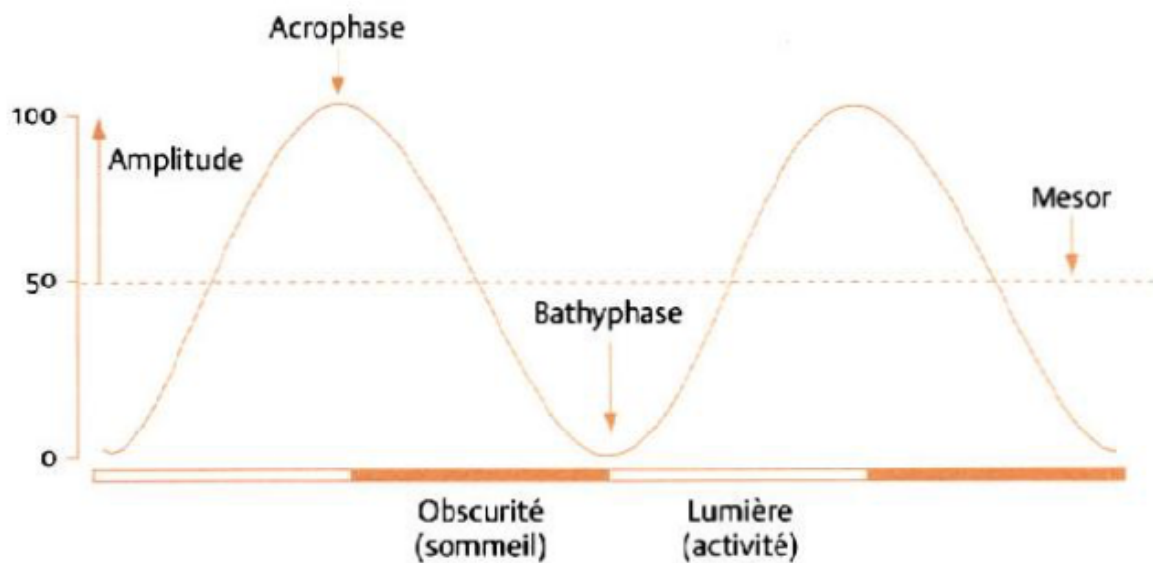


Figure n°1 : Illustration graphique d'un rythme hypothétique (3)

3.4. Acrophase et bathyphase

L'acrophase (figure n°1) est le moment d'apparition de la **valeur maximale sur la courbe du cosinor (pic)** et à l'inverse la bathyphase (figure n°1) est le **moment d'apparition de la valeur minimale (creux)** de la variation (3).

3.5. Mésor

Le Midline Estimating Statistic Of Rhythm (Mesor) se réfère au **niveau moyen du paramètre**. Il est égal à la moyenne arithmétique si les déterminations sont faites à intervalles de

temps réguliers sur une période. Cependant, la détermination des paramètres est souvent à intervalles différents donc la moyenne arithmétique est sensiblement dissemblable de la valeur calculée par le cosinor (3).

Le cosinor caractérise les rythmes biologiques et les compare entre eux. Cette technique n'est applicable qu'en présence d'une variation temporelle sinusoïdale avec des mesures répétées sur une période. Ces valeurs sont de plus en plus précises qu'elles sont prises fréquemment et sur une longue période (3).

4. Chronophysiologie

La chronophysiologie correspond à l'**analyse de la physiologie humaine par rapport au temps**. Elle a pour rôle d'identifier les fonctions métaboliques, neurologiques et endocrines puis d'analyser leurs fluctuations en fonction des besoins de l'organisme (exemple : cortisol, mélatonine) (6).

5. Rythmes circadiens

La plupart des fonctions de l'organisme utilisent le rythme circadien. Le mot circadien vient du latin « circa » signifiant « proche de » et de « diem » désignant « un jour » (1). En 1935, Bünning remarque que le rythme circadien de la tige et des feuilles du *Phaseolus* varie en fonction de l'origine de la plante. Il faudra attendre les docteurs Reinberg et Touitou pour expérimenter de façon significative les rythmes circadiens chez l'Homme. Ils étudient les rythmes circadiens de l'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticoïdes des jumeaux mono et dizygotes. Ils observent ainsi une similitude chez les monozygotes et une divergence chez les dizygotes (3).

Un dérèglement de ce rythme peut donc aussi bien amener à des troubles du sommeil qu'à des troubles métaboliques, cardiovasculaires ou immunitaires (1). Le rythme circadien régule le système veille/sommeil mais aussi la température corporelle, la pression artérielle, la production d'hormones, la fréquence cardiaque, les capacités cognitives, l'humeur ou bien la mémoire... Il est endogène, c'est-à-dire généré et contrôlé par l'organisme lui-même (1).

On parlera d'horloge biologique quand celle-ci remplit les critères suivants :

- **Oscille sur une période stable d'environ 24 heures**
- **Est indépendante des variations de température (T°)**
- **Est capable de répondre aux facteurs environnementaux et d'entraîner l'oscillation de plusieurs autres rythmes circadiens (3)**

Lorsque l'horloge biologique est retirée de façon chirurgicale, les rythmes circadiens sont perturbés et l'implantation de celle-ci rétablit les rythmes circadiens de l'organisme (3).

Cette horloge biologique permet notamment la sécrétion de mélatonine en fin de journée provoquant ainsi l'endormissement et le maintien de l'éveil du début de matinée à la fin d'après-midi (1).

6. Horloge interne

L'horloge interne est le réel **chef d'orchestre de l'organisme**. Elle se loge dans l'hypothalamus (figure n°2) et est constituée de deux noyaux suprachiasmatiques (NSC) (figure

n°2), eux-mêmes composés chacun d'environ 10 000 neurones. Ces neurones ont une activité électrique oscillant sur 24 heures qui est maîtrisée par l'expression cyclique d'une quinzaine de gènes « horloge » (1).

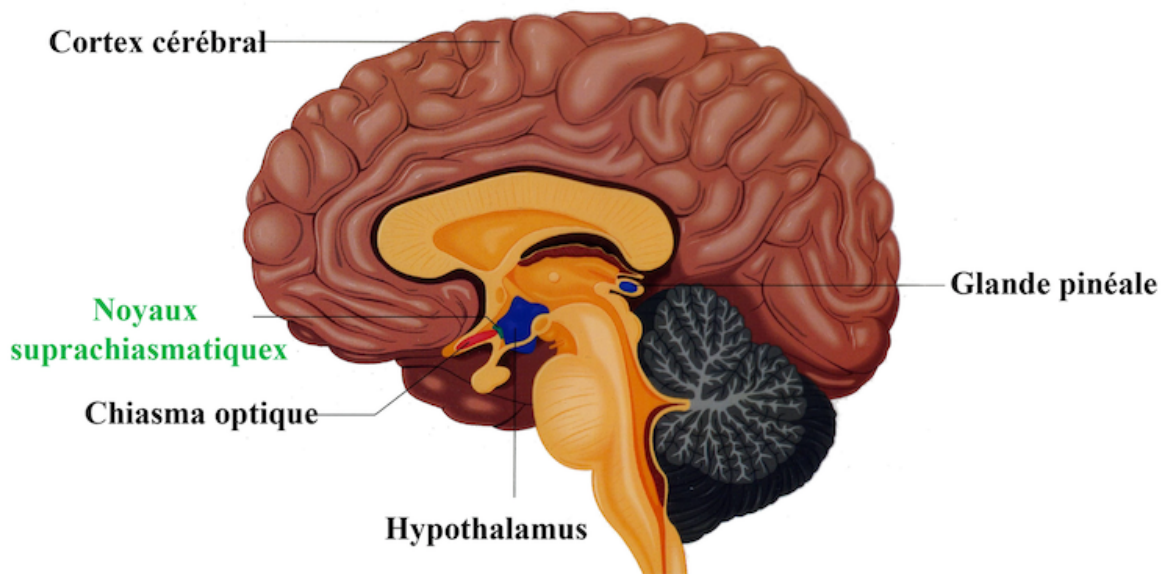


Figure n°2 : Localisation des noyaux suprachiasmatiques, de l'hypothalamus et de la glande pinéale (7)

Les NSC sont impliqués dans diverses fonctions de l'organisme via l'innervation de régions cérébrales spécifiques et l'utilisation de messages directs ou indirects. Ils jouent sur la production cyclique d'hormones (1).

Leur destruction bilatérale entraîne une disparition des rythmes circadiens. Néanmoins, l'activité de la corticosurrénale semble persister chez le rat. Leur transplantation alimente une rythmicité circadienne chez les rats et hamsters arythmiques par lésion de leurs NSC.

Le cycle de l'horloge interne est de 24h10 en moyenne chez un sujet sain. Si l'horloge interne contrôlait seule ce rythme, les personnes seraient sans cesse décalées et chaque individu dormirait à des heures différentes. Elle est donc resynchronisée par des agents extérieurs pour rester sur un cycle de 24 heures (1).

7. Synchroniseurs

Le principal « synchroniseur » ou agent extérieur est la **lumière**. Il agit simultanément avec d'autres plus modestes comme l'activité physique ou la T° extérieure et est indispensable à la bonne coordination de l'horloge biologique (1).

D'un point de vue physiologique, les synchroniseurs utilisent la **voie rétino-hypothalamique** (VRH). La lumière est captée par la rétine via les **cellules ganglionnaires à mélanopsine** (figure n°3). Ces cellules transmettent l'information « lumière » via un système nerveux (SN) particulier non visuel aux NSC (figure n°3). Cette information est ainsi traitée et utilisée pour la remise à l'heure du cycle afin qu'il soit adapté sur 24 heures. Elle est aussi communiquée à d'autres structures touchant la régulation de l'humeur, la mémoire, la cognition, le sommeil... Toutefois, il semblerait que les voies visuelles (cônes, bâtonnets) joueraient également un rôle

dans la régulation de l'horloge biologique mais à des sensibilités différentes (couleur/spectre) Cette voie traite l'information par des cellules spécialisées des NSC (1).

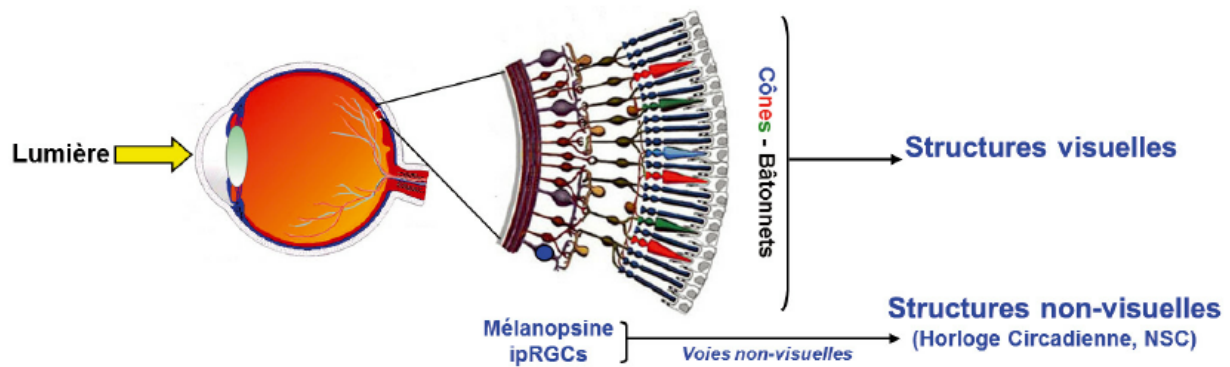


Figure n°3 : Impact de la lumière sur les noyaux suprachiasmatiques et *in fine* l'horloge circadienne (8)

L'effet de la lumière est distinct selon **l'heure et l'intensité**. Une exposition tardive à la lumière retarde le cycle alors qu'une exposition plus précoce l'avance. Seulement une dizaine de lux (bougies) suffit à perturber la sécrétion de mélatonine (1). Son effet dépend de son spectre et sera de plus en plus intense plus il comprendra des longueurs d'onde bleues (environ 500nm) (1).

Cet effet varie aussi en fonction de la **durée de l'exposition** et de l'**historique lumineux**. L'historique lumineux correspond au niveau d'exposition lumineuse des heures précédentes. L'effet sera plus faible si l'exposition a été forte pendant la journée (1).

La mélatonine est connue comme l'**hormone du sommeil**. Elle est sécrétée de façon circadienne avec une production accrue en fin de journée afin de favoriser l'endormissement. Elle atteint son pic durant la nuit entre deux et quatre heures du matin puis diminue jusqu'à être quasiment nulle un peu après le réveil. La sécrétion de cette hormone est rythmée par l'horloge interne. Elle est donc considérée comme un marqueur biologique de cette horloge (1).

Toutefois, sa production peut être altérée par un apport de luminosité. La lumière est captée par la rétine puis utilise les voies non visuelles pour arriver jusqu'à la glande pinéale qui sécrète la mélatonine (1).

L'utilisation d'une source lumineuse en fin de journée ou la nuit va retarder la production de mélatonine et donc dérégler l'horloge biologique tandis qu'une exposition lumineuse le matin diminuera sa sécrétion (1).

8. Horloges périphériques

L'horloge interne ne travaille pas seule. Elle possède des **horloges périphériques** qui s'assurent du bon fonctionnement dans une localisation donnée en fonction du contexte environnemental (1).

Elles sont retrouvées dans tous les organes et les tissus ayant des fonctions essentielles pour l'organisme : cœur, poumons, foie, muscles, reins, rétine, cervelet, lobe frontal... Chaque horloge périphérique est aussi régulée par d'autres synchroniseurs comme l'alimentation, la T° corporelle ou bien l'exercice physique (1).

Ces horloges périphériques sont sous le contrôle de l'horloge interne et si les NSC sont endommagés, toutes les horloges sont atteintes. Le vieillissement comme certaines pathologies peuvent être à l'instar de cette désynchronisation (1).

La communication entre ces diverses horloges reste encore à identifier mais des signaux extérieurs peuvent la modifier. Leurs mécanismes moléculaires restent identiques au niveau central et périphérique, avec l'existence d'une expression locale cyclique de gènes « CLOCK » (1).

En 2001, Bjarnason et Coll découvrent 5 gènes « **CLOCK** » dans la muqueuse buccale de huit volontaires sains avec un profil circadien similaire à celui des NSC. Les marqueurs génétiques des rythmes circadiens sont identiques dans toute la phylogénie (bactéries, insectes, mammifères, etc...). Cela évoque que la rythmicité circadienne et l'organisation temporelle des fonctions physiologiques sont des caractéristiques fondamentales des êtres vivants (3).

Si ce gène local est endommagé, on observe une altération de la fonction même si les NSC de l'horloge centrale sont fonctionnels (1).

9. Rythmes marqueurs

Les rythmes contrôlés par l'horloge circadienne n'ont pas tous leur maximum au même moment mais leur relation entre eux est identique. La T° corporelle possède son pic minimal une à deux heures après le pic maximal de sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale. Le rythme de la T° corporelle peut donc être utilisé pour déterminer l'acrophase de la mélatonine. Par exemple, ce dosage est utilisé dans l'administration de certains anti-cancéreux dont la toxicité et les effets indésirables (EI) sont minimaux quand la T° corporelle est maximale. Toutefois, ces variables physiologiques sont également sous l'influence de synchroniseurs pouvant changer le rythme circadien. Ces facteurs externes peuvent expliquer l'implication de rythmes biologiques dans l'effet ou la toxicité des médicaments (exemple : nourriture) (3).

B. Chronopharmacologie

1. Définition

La chronopharmacologie voit le jour dans les années 1970 (5). Elle étudie les **effets d'un médicament au regard de sa biodisponibilité et de ses actions spécifiques sur les cellules cibles, qui dépendent du rythme biologique** (6). Elle se penche sur les rythmes biologiques pouvant potentiellement jouer sur l'efficacité et la toxicité des médicaments.

La chronopharmacologie s'accompagne de trois concepts :

- La **chronopharmacocinétique** d'un médicament (figure n°4), soit les variations prévisibles dans le temps des paramètres caractérisant sa pharmacocinétique (exemple : concentration maximale dans le plasma C_{max}) (5).
- La **chronesthésie** (figure n°4), soit les variations prévisibles dans le temps de la susceptibilité d'un système cible à un médicament (exemple : récepteur) (5).

- La **chronergie** (figure n°4), soit les variations prévisibles dans le temps des effets du médicament sur l'organisme entier. Il existe donc des effets désirables (chrono-efficacité) et des effets indésirables (chrono-toxicité). Elle se base sur la chronopharmacocinétique et la chronesthésie du système cible (5).

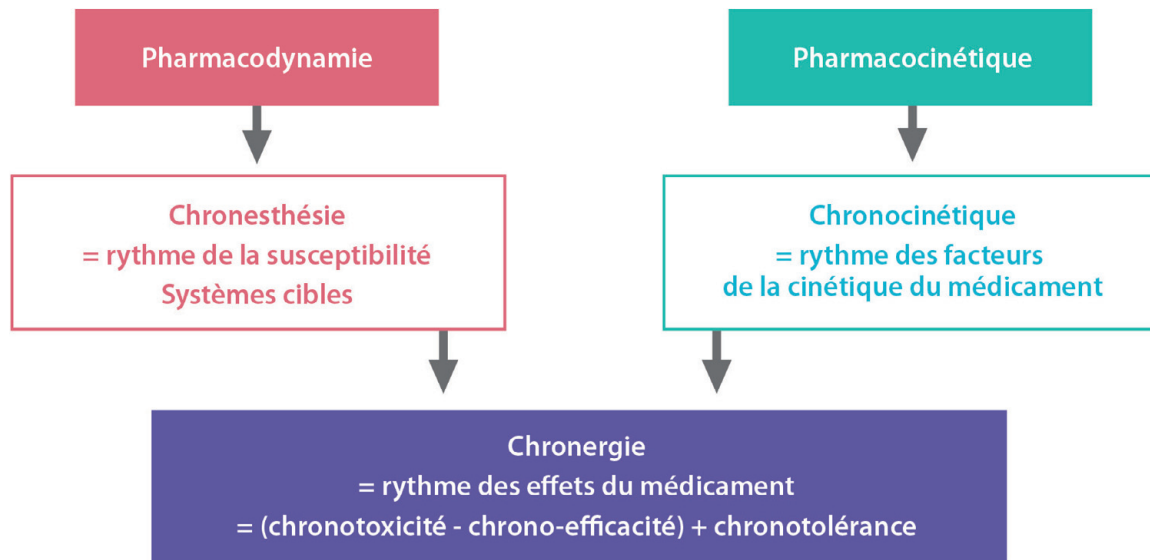


Figure n°4 : Concept de la chronopharmacologie (6)

Une cellule de l'organisme est programmée au fil du temps. Elle ne peut pas réaliser toutes ses fonctions en même temps car son énergie est limitée. L'énergie est priorisée à certaines heures. Les fonctions de l'organisme sont donc plus favorables à certaines heures (5).

2. Chronopharmacocinétique

La pharmacocinétique d'un médicament se rapporte au **devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps et de son heure d'administration** (9). Elle est basée sur quatre étapes que subit le médicament dans l'organisme : **Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination** (ADME) (figure n°5). Chacune de celles-ci est sous l'influence de variations circadiennes de différents paramètres (9).

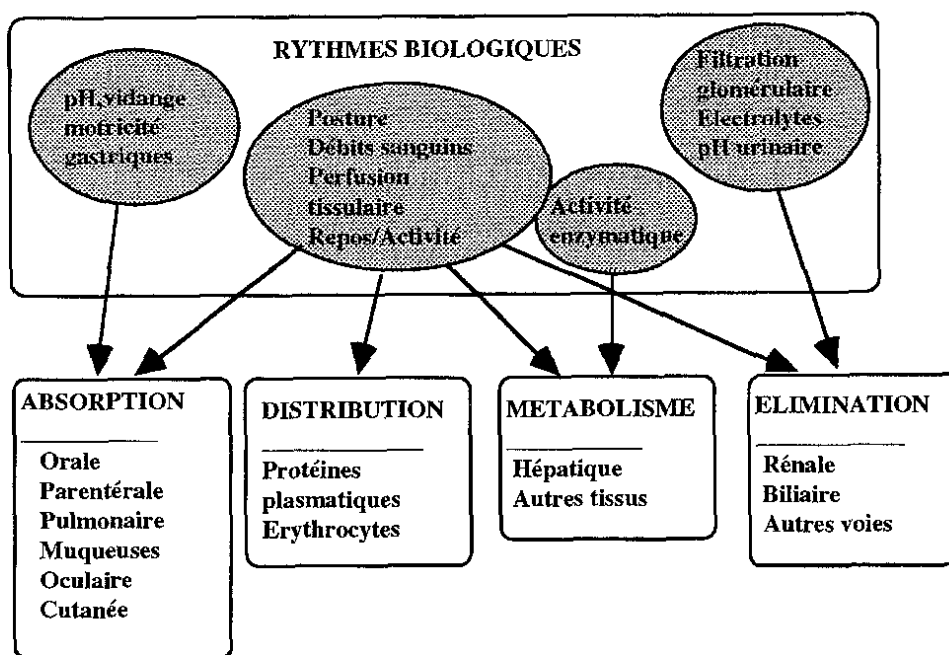


Figure n°5 : Rôle des rythmes biologiques dans les processus intervenant au cours du devenir du médicament dans l'organisme (9)

Les analyses chronopharmacocinétiques se basent sur l'utilisation des paramètres pharmacocinétiques comme la concentration plasmatique maximale (C_{max}), le temps pour atteindre le pic de concentration par rapport à T_0 (t_{max}), l'heure d'administration, la demi-vie, l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC), le taux de clairance, le volume de distribution (V_d)...(5)

La chronopharmacocinétique va permettre un suivi thérapeutique et une optimisation posologique. Il est intéressant d'étudier cette science pour tous les médicaments et plus particulièrement ceux administrés en une seule prise quotidienne, les médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE) et les médicaments ayant une symptomatologie variable au cours de la journée (par exemple l'asthme nocturne) (9).

De très nombreux facteurs sont à l'origine de modifications de la pharmacocinétique :

- **Facteurs physiologiques** : âge, sexe, grossesse (9)
- **Facteurs pharmacologiques** : interactions médicamenteuses, conditions d'administration (9)
- **Facteurs pathologiques** : insuffisance hépatique, insuffisance rénale (9)
- **Facteurs liés à l'environnement** : tabac, alimentation...(9)

L'organisme possède des rythmes biologiques qui varient au cours du temps. La réponse d'un médicament ou d'une molécule ne sera donc pas la même selon le moment de la journée au cours duquel le patient le prend. Cela conditionne l'activité, la toxicité et la cinétique de la molécule (9).

Pour divers médicaments, ces variations ont été décrites chez l'Homme et la cinétique des médicaments peut se référer à des variations à des étapes du devenir du médicament dans l'organisme (9).

2.1. Absorption

L'absorption d'un médicament dans l'organisme est sous la dépendance des caractéristiques physicochimiques du médicament et des caractéristiques de son site d'absorption (9).

2.1.1. Voie digestive

La voie digestive est la voie la plus connue et la plus utilisée. La présence d'alimentation au niveau digestif peut faire varier l'absorption du médicament. Sa biodisponibilité est plus faible en présence d'aliments, le médicament pénètre donc moins bien et moins rapidement dans l'organisme. À cela s'ajoute d'autres paramètres avec des variations temporelles de l'absorption : **le pH** (potentiel Hydrogène) **gastro-intestinal**, **la motricité intestinale**, **les sécrétions digestives**, **la circulation sanguine intestinale** et **la vidange gastrique**. Les médicaments lipophiles bénéficient d'une absorption plus rapide le matin. Par exemple, la vitesse d'absorption du Lorazépam est significativement plus faible lorsqu'il est pris le soir (9).

2.1.2. Voie transcutanée

La voie transcutanée est utilisée de différentes façons et notamment via l'application de crèmes. Une étude menée sur l'enfant a cherché à découvrir s'il y avait un lien entre le moment d'application de la crème et l'absorption transcutanée de lidocaïne. Ils ont découvert que les taux plasmatiques de lidocaïne étaient significativement plus élevées le soir (10).

2.2. Distribution

Lorsqu'elles pénètrent dans l'organisme, la plupart des molécules sont liées à des protéines plasmatiques (PP). On retrouve un équilibre entre la forme liée et la forme libre (pharmacologiquement active). La concentration des principales PP comme l'albumine, l' α -1-glycoprotéine, l'orosumocoïde ou les protéines totales est modulée au cours de la journée, du mois ou de l'année. Conjointement, la fixation protéique diffère en fonction de la molécule utilisée et le moment d'administration de la molécule. Par exemple, la carbamazépine présente une fraction libre élevée autour de 17 heures et le diazépam possède une fraction liée plus élevée vers 9 heures/9 heures 30 (9).

Pour certaines molécules, on a même observé un passage membranaire érythrocytaire rythmé par les variations circadiennes (9).

2.3. Métabolisme

Le métabolisme des principes actifs est majoritairement **hépatique**. Il est sous la dépendance de l'activité enzymatique hépatique et du débit de perfusion de l'organe. Or, les enzymes hépatiques sont sous l'influence du rythme circadien. Lemmer et Nold ont mis en évidence une activité circadienne du débit hépatique avec un pic maximal le matin. Les médicaments avec ce type de métabolisme hépatique sont nommés médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé (9)(11).

2.4. Élimination

L'élimination est préférentiellement **rénale**. La filtration glomérulaire, la circulation sanguine, le volume aqueux et les substances dissoutes, les phénomènes d'excrétion ou de réabsorption tubulaire, le pH urinaire, le débit sanguin de perfusion suivent un rythme nycthéméral (9)(5). L'acrophase circadienne du pH urinaire de l'homme est au sommet le matin tandis que la filtration glomérulaire atteint son maximal pendant l'activité diurne (5). Le rein est également sous la dépendance d'hormones avec des rythmes circadiens à large amplitude (cortisol, aldostérone, catécholamines, hormone antidiurétique hypophysaire) (5).

L'élimination urinaire d'un médicament dépend de son heure d'administration. Les propriétés physicochimiques des principes actifs sont donc à considérer, surtout pour les molécules hydrophiles car elles sont excrétées par le rein de manière inchangée (5)(9).

A tout cela s'ajoutent d'autres facteurs à prendre en compte :

- Horaires habituels de lever et de coucher
- Horaires des principaux repas
- Habitudes sociales : horaires de travail, décalages horaires éventuels, travail de nuit
- Prise de médicaments pouvant perturber les rythmes biologiques (corticoïdes...) (9)

D'autres paramètres peuvent également rentrer en considération comme :

- La posture du patient : le débit sanguin hépatique peut être modifié de plus de 60% entre la position allongée et la position debout
- La galénique du médicament (9)

La connaissance de la pharmacocinétique diminue les variations inter ou intra-individuelles et maximise la prescription en répartissant la distribution de la dose totale sur les 24 heures (9).

3. Chronesthésie

La chronesthésie se définit comme le **rythme de la susceptibilité des systèmes**. Pour des concentrations plasmatiques constantes, on observe des variations circadiennes de l'effet d'une molécule (5).

3.1. Analyse expérimentale de la chronesthésie : les récepteurs

Wirz-Justice et al. ont prouvé une variation circadienne pour tous les récepteurs (α_1 , α_2 , β -adrénergiques, cholinergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques, opioïdiques, GABAergiques, à l'adénosine) et transporteurs (à l'imipramine) dans des homogénats du cerveau antérieur du rat. Cette variation se base sur le nombre de sites de liaison (B_{max}) plutôt que l'affinité des sites de liaison (K_d). L'aspect de la courbe fluctue en fonction de la zone du cerveau. Pour un même ligand, l'aspect peut varier d'un noyau à l'autre de l'hypothalamus. La liaison d'un agent chimique avec un récepteur diffère selon l'âge et la souche génétique du sujet (5)(12)(13)(14).

Pour des systèmes spécifiques, l'amplitude circadienne du rythme des récepteurs n'est, toute seule, pas assez grande pour mettre en lumière la grandeur des variations prévisibles de la chronesthésie. Cela implique donc d'autres mécanismes annexes. Lemmer et al. ont découvert la coexistence d'une grande amplitude des rythmes circadiens du système adénylate-cyclase-phosphodiesterase avec une faible amplitude circadienne des récepteurs cérébraux. Ainsi, il se

pourrait que la liaison spécifique moléculaire amplifie la variation circadienne et donc la réponse cellulaire (5)(14).

3.2. Analyse clinique de la chronesthésie

La chronesthésie est particulièrement observable dans le **système cutané** via l'injection intradermique d'agents actifs et dans le **système bronchique** via l'administration de substances inhalées en aérosol (5).

3.2.1. Au niveau pulmonaire

Des études menées sur l'arbre bronchique avec assimilation de certains principes actifs (histamine, acétylcholine, orciprénaline et bromure d'ipratropium.) par aérosols à des heures différentes de la journée ont démontré l'existence des rythmes circadiens (5)(15)(16).

3.2.2. Au niveau cutané

D'autres études au niveau de la peau, sur des endroits localisés, ont débouché sur le même résultat. Ce rythme circadien est néanmoins quantifié en fonction de la surface de l'érythème et de la papule. Durant cette expérience, on a administré de l'histamine et du 48/80 (histamino-libérateur) chez des patients sensibilisés (5)(17).

On a également observé une variation circadienne de la durée d'anesthésie locale lors d'injections de xylocaïne, de bétoxycaine et de mépivacaïne au niveau cutané et dentaire (5)(18)(19).

4. Chronergie

Pour rappel la chronergie se définit comme les variations prévisibles dans le temps des effets du médicament sur l'organisme entier. Elle met donc en jeu la chronotoxicité et la chronoefficacité (5).

4.1. Définition de la chronotoxicité et de la chronotolérance

Dès 1955, Halberg et al. et Haus et al. mettent en évidence l'existence d'un rythme circadien de la tolérance et de la toxicité de l'organisme à certains agents. Les premières études de la chronotoxicité chez l'homme voient le jour dans les années 1960 (5)(20)(21)(22)(23). En 1971, Reinberg et al. réalisent des expériences mettant en évidence la chronotoxicité d'une vingtaine de molécules étudiées (5)(24).

La chronotoxicité se définit comme les variations périodiques d'un ou de plusieurs des effets toxiques et/ou non désirés d'un agent chimique/physique (5). Elle souligne la **toxicité d'une substance en fonction de son heure d'administration** (6).

La réciproque de la chronotoxicité est nommée **chronotolérance**. Elle délimite les variations périodiques de la résistance d'un organisme aux effets toxiques et/ou non désirés d'un agent physique/chimique (5).

Dans le cas des rythmes circadiens, l'acrophase de la toxicité est retrouvée environ douze heures plus tôt (ou plus tard) que l'acrophase de sa tolérance. Pour les rythmes circannuels, les acrophases de tolérance et de toxicité se placent à distance de 6 mois dans l'échelle de l'année (5). L'heure locale ne peut être prise en compte que si l'organisation temporelle spécifique (distribution des pics et des creux des rythmes variables physiologiques et biologiques) et la synchronisation (remise à l'heure des horloges biologiques) de l'organisme sont connues (5). Pour optimiser l'effet thérapeutique, il est indispensable d'intégrer la notion d'horaire de prise en plus de celle des différentes posologies. L'évaluation de la chronoefficacité et la chronotoxicité d'une molécule établie l'**horaire d'administration optimal** (6).

4.2. Mécanismes de chronotoxicité

De nombreux processus sont en cause : la chronopharmacocinétique, la chronesthésie et les effets toxiques spécifiques d'un agent vis-à-vis d'un organe ou une fonction (5).

Les médicaments utilisent une voie de détoxification avec un ensemble de biotransformations permettant de les inactiver et de les éliminer. Ce phénomène se base sur deux types de réactions (pour les composés hydrophobes) :

- **Réactions de phase I** : oxydation, réduction, hydrolyse
- **Réactions de phase II** (conjugaison avec une structure chimique le plus souvent) : glucoronoconjugaison, sulfoconjugaison, conjugaison au glutathion, à la glycine ou à la glutamine, acétylation, méthylation (5)

Les enzymes de cette détoxification sont observées préférentiellement au niveau hépatique, rénal et pulmonaire. Le foie reste l'organe le plus représenté par ces manifestations avec majoritairement les cytochromes (CYP) P450, et les UDP-glucuronosyl-transférases. Un déficit de ces systèmes peut amener à des symptômes de toxicité (5).

Les réactions de phase I et II suivent un rythme circadien. Radzialowski et Bousquet ont démontré, chez le rat, que les enzymes des réactions de phase I (l'aminopyrine-N-déméthylase, la 4-déméthyl-aminobenzène réductase, la P-nitro-anisole-O-déméthylase) du foie de rat et de souris présentent un maximum d'effet au milieu de la nuit et un minimum au milieu de la journée (5)(25).

Quant à Haen et Golly et Bélanger et al. ils ont établi l'existence de rythmes circadiens du CYP P450 et d'activités enzymatiques du microsome hépatique (5)(26)(27). Bélanger et al. et Labrecque et Bélanger ont constaté que les effets de l'UDP-glucuronosyl-transférase étaient plus intenses dans l'hépatocyte du rat pendant l'activité nocturne que pendant la phase diurne. A l'inverse les effets de la sulfotransférase hépatique sont plus élevés pendant la phase diurne que la phase nocturne (5)(28)(29).

Le phénomène circadien que suit ces réactions de détoxification est une base fondamentale de la chronotoxicité (5).

4.3. Chronotoxicité hépatique

Certaines enzymes hépatiques sont impliquées dans l'hépatotoxicité. On observe par exemple une augmentation de la concentration en transaminases lors d'une lésion d'un hépatocyte. Lavigne et al. en ont fait l'expérience via l'injection de chloroforme (0,5mg/kg) sur des rats. Ils en ont conclu à une toxicité différente sur cinq heures distinctes avec une augmentation des concentrations sériques en transaminases glutamo-oxalacétique (SGOT) et

glutamo-pyruvique (SGT). Ils ont remarqué que la chronotoxicité hépatique du chloroforme possède une acrophase au début de la phase d'activité et une batyphase au début du repos. La variation circadienne est assez conséquente (multiplication entre 4 et 10 entre le creux et le pic) avec une forte tolérance vers 18 heures et une faible tolérance vers 6 heures (5)(30)(31).

4.4. Chronotoxicité rénale

La néphrotoxicité due à l'administration d'un médicament présente une morbidité et une mortalité conséquentes. Le rein est particulièrement touché car il est extrêmement vascularisé (25% du débit cardiaque). Les médicaments peuvent atteindre toutes les structures rénales : glomérules, tubules, tissu interstitiel et vaisseaux (32).

Les lésions rénales sont associées à des libérations d'enzymes dans les urines. Selon l'enzyme retrouvée, on peut définir le type de lésion (proximale ou distale) (5).

Le Cisdiamine-dichloroplatine (Cis-DPP) possède une toxicité rénale au niveau du tubule. Les lésions sont suivies d'une libération d'enzymes dans les urines. Selon la ou lesquelles sont sécrétées, on peut définir s'il s'agit d'une lésion proximale ou distale du tubule (5).

La sécrétion abondante de la N-acétyl-β-D-glucosaminidase (NAG) est quand-à-elle plus précoce dans les urines. La NAG est une enzyme membranaire de la bordure en brosse des cellules épithéliales rénales (5).

Les rythmes de ces enzymes permettent de définir les variations circanuelles, circadiennes et la néphrotoxicité de substances (5).

Cambar et al. sont à l'origine de nombreuses expérimentations des rythmes circadiens et circannuels de néphrotoxicité sur des métaux lourds (mercure, cadmium) et des aminoglycosides (gentamicine, dibécacine, nétilmicine, amikacine) (5)(33)(34).

Une étude réalisée sur des rats et des souris a permis de constater une différence circannuelle de l'administration de ces métaux lourds. Les métaux étaient plus toxiques en fin d'activité en été, au printemps et à l'automne. Cependant, en hiver, l'acrophase de toxicité se situait au milieu de l'activité (avance de phase de 6 heures par rapport aux autres saisons) (5)(33)(34).

Ils ont ensuite fait l'expérience d'injecter ces métaux de façon intrapéritonéale chez des rats mâles en utilisant comme marqueur la présence dans les urines de Phosphatase alcaline (AP), de Leucine aminopeptidase (LAP) et de gamma-glutamyl transférase (GGT). Ils en ont conclu que les trois enzymes possédaient un rythme circadien avec une batyphase identique (milieu d'activité) mais une acrophase différente (5)(33)(34).

Des expériences similaires ont donc été réalisées avec des antibiotiques et un dosage de la NAG, de la GGT et de l'AP. Il en a résulté que l'Amikacine et le Dibécacine dénotaient un rythme circadien avec un pic d'excrétion entre la fin de la phase de repos et le début de la l'activité (5)(33)(34).

Cette chronotoxicité est aussi confirmée via d'autres marqueurs : la diurèse, la protéinurie, l'ultramicroscopie des cellules tubulaires ou proximales...(5)

4.5. Chronotoxicité gastro-intestinale

La chronotoxicité gastrique a été mise en lumière par l'intermédiaire différentes études qui portaient sur :

- La toxicité de la muqueuse du rat et de l'homme
- Les signes cliniques d'intolérance de type nausées, douleurs, ou vomissements (5)

Les travaux de Lévi et al. et Hrushesky et al. sur le Cis-DDP et l'Adriamycine ont fait ressortir l'existence d'un rythme circadien pour ces molécules. En effet, l'intolérance digestive est bien moindre lorsque le Cis-DDP est donné le soir et que l'Adriamycine est donnée le matin (5)(35)(36)(37)(38).

Moore et Goo ont eux réalisés une expérience chez l'homme sain adulte indemne de troubles gastriques. Ils ont découvert que pour une même dose d'aspirine (1300 mg) administrée dans la journée ou en soirée, il n'y avait pas les mêmes conséquences. Elle engendre de plus fortes lésions gastro-intestinales durant la matinée. Il est donc préférable de prendre l'Aspirine le soir (5)(39).

Catégorie	Spécificité	Horaire de prise
Corticoïdes		Prise le matin
Lévothyroxine et testostérone		Prise le matin vers 8 h (pic de sécrétion physiologique vers 8 h)
Vaccination (grippe, hépatite B)		Une injection réalisée l'après-midi induit des taux d'anticorps quatre fois plus élevés qu'une administration matinale
Médicaments de la cancérologie	Cancers du sein et de la vessie	Meilleure tolérance de l'adriamycine à 6 h et du cisplatine à 18 h
Médicaments de la cardiologie	Anticoagulants	Prise le soir, pour limiter les risques d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde survenant préférentiellement le matin Les risques cardiovasculaires augmentent de façon significative en matinée, avec un pic d'hypocoagulité entre minuit et 4 h (risque d'hémorragie) et un pic d'hypercoagulité vers 8 h (risque de thrombose)
	Bêtabloquants liposolubles (propanolol, métoprolol)	Prise le matin (au réveil)
	Diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide)	Prise le matin
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (énalapril, bénazépril)	Plus efficace à 19 h (mais effets secondaires possibles en cas de chute trop importante de la pression artérielle nocturne)
	Inhibiteurs du canal calcique (amlodipine, diltiazem, nifédipine, vérapamil, nicardipine)	Prise le soir au coucher, sauf le diltiazem quand il est prescrit dans le traitement de l'angor (prise le matin)
Hypercholestérolémiants	Pravastatine	Prise le soir
Médicaments de la diabétologie	Metformine	Prise le soir (pour bloquer la glycogénolyse hépatique nocturne responsable d'une hyperglycémie le matin)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Aspirine	Prise le soir au dîner ou au coucher pour une meilleure tolérance digestive

Tableau n°2 : Exemples de médicaments dont leur chronotoxicité et leur chronotolérance ont été étudiées (6)

4.6. Chronotoxicité hématologique

Le bilan hématologique et plus précisément la Numération de la Formule Sanguine (NFS) sont des examens de routine pour de nombreux médicaments et plus particulièrement en chimiothérapie (5).

Lévi et al. et Hrushesky et al. sur le Cis-DDP et l'Adriamycine, ont observé une chute progressive des paramètres hématologiques jusqu'au huitième jour puis une remontée jusqu'au vingt-huitième jour. L'hématotoxicité est donc liée à l'heure d'administration de l'anticancéreux. L'administration de Cis-DDP à 18 heures et d'Adriamycine à 6 heures normalisent la NFS (plaquettes, polynucléaires neutrophiles (PNN), lymphocytes) en 3 semaines contre 4 à 5 semaines s'ils sont administrés à d'autres horaires. La normalisation plus rapide de la NFS permet ainsi de recommencer plus rapidement un nouveau cycle de chimiothérapie (5)(35)(38).

4.7. Chronotoxicité neurale

Une chronotoxicité plus rare est la chronotoxicité neurale. Elle est présente pour certains antibiotiques (Kanamycine, Dibécacine et Gentamicine) et crée une ototoxicité. Fish et al. ont décelé l'existence d'un rythme nyctéméral pour cette ototoxicité à l'aide d'études faites sur le rat. Il semblerait que l'ototoxicité de la Kanamycine soit plus marquée en administration diurne qu'en administration nocturne (5)(40).

De surcroît, Soulban et al. auraient découvert un rythme thermique liée à un maximum d'ototoxicité de la gentamycine dans les 24 heures du creux du rythme thermique (5)(41).

La chronotoxicité d'un agent peut se manifester sur différents organes/systèmes (5).

4.8. Conséquences pratiques de la chronotoxicité

Les études de chronotoxicité soutiennent que de nombreuses erreurs et leurs conséquences pourraient être évitées via une meilleure connaissance de la chronotoxicologie (5).

La dose létale 50 (DL₅₀) se rapporte à la **dose qui tue 50% des animaux d'un lot expérimental**. Divers paramètres sont pris en compte dans les essais : la forme, la voie, la durée de l'administration, l'espèce, la lignée génétique, le sexe, le poids, la taille, l'âge, les conditions nutritionnelles des animaux...(5)

Elle fait partie des paramètres requis pour l'exploitation et la commercialisation d'une molécule. D'autres paramètres comme le temps des essais ou la synchronisation ne sont malheureusement pas pris en compte dans le dossier toxicologique. Cela présente une légère incohérence car la DL₅₀ varie en fonction de l'heure et le mois de l'essai (5).

De plus, les valeurs de la DL₅₀ des expérimentations sur des rats ne sont pas synchronisées avec l'activité de l'homme (le rat étant au repos quand l'homme est en activité). La DL₅₀ sans prise en compte temporelle n'est qu'une pseudo-information dangereuse (5).

L'étude de la chronopharmacologie est particulièrement intéressante pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE). Il est donc pertinent de se pencher sur une pathologie utilisant de nombreux MMTE comme l'épilepsie.

II. Généralités sur l'épilepsie

A. Définition de l'épilepsie

L'épilepsie est une **maladie neurologique chronique avec apparition de crises épileptiques**. Ces crises sont liées à une activité électrique cérébrale anormale, soudaine et transitoire. Le déclenchement des crises a lieu lorsque l'activité dépasse un seuil appelé **seuil épileptogène** (42).

Sa définition a été revisitée par la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE) comme un trouble du cerveau caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises d'épilepsie (43). Pour être diagnostiqué épileptique, il faudrait présenter une des conditions suivantes :

- **Au moins deux crises non provoquées à plus de vingt-quatre heures d'intervalle**
- Une crise non provoquée et une probabilité de nouvelles crises similaire au risque général de récurrence après deux crises non provoquées, survenant au cours des dix années suivantes
- Un diagnostic d'un syndrome épileptique

Le terme « non provoqué » signifie que la crise a lieu en l'absence d'un facteur temporaire ou réversible entraînant un abaissement du seuil épileptogène (43).

Cette maladie est considérée comme « résolue » quand les personnes diagnostiquées d'un syndrome épileptique lié à l'âge ont dépassé l'âge applicable ou qu'ils sont restés 10 ans sans faire de crise et sans médicaments antiépileptiques pendant au moins les 5 dernières années (43).

L'épilepsie se décline en plusieurs maladies en fonction de l'**âge** de survenue des crises, de la ou les **cause(s)**, de la **nature** et de la **fréquence** des crises ainsi que la **réponse aux traitements antiépileptiques**. Certains types d'épilepsie ont une composante génétique. Il n'y a pas une mais des épilepsies (42,44).

B. Épidémiologie

L'épilepsie constitue la **troisième maladie neurologique** la plus fréquente après la migraine et les démences (42).

On recense environ **600 000 personnes épileptiques en France** dont la moitié est âgée de moins de 20 ans. Dans le monde, on dénombre environ **60 millions de cas**. L'incidence mondiale de la maladie est de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants (44).

La durée de vie moyenne d'une personne atteinte d'épilepsie est légèrement inférieure à une personne non atteinte. Cependant, le risque de décès prématuré dans cette population est plus élevé que dans la population générale. Cela est lié au risque de décès accidentel (accident, noyade). La mort subite inattendue en épilepsie (MSIE ou SUDEP en anglais) reste relativement rare (environ 30 000 personnes touchées par an dans le monde et 115 cas en France en cinq ans) (44).

Néanmoins, l'épilepsie reste sous-diagnostiquée. 70% des personnes vivants avec une épilepsie pourraient ne plus avoir de crises si leur état était correctement diagnostiqué et traité (45).

De plus, 80% des personnes épileptiques résident dans des pays à revenu faible ou intermédiaire et parmi eux, 75% n'ont pas l'accès aux traitements dont ils auraient besoin (45).

L'épilepsie peut arriver à tout âge. C'est une pathologie qui peut conduire à des stigmatisations ainsi que des discriminations. Touchant préférentiellement les enfants, il faut être vigilant sur la composante psychologique et sociale que celle-ci implique (45).

C. Physiopathologie de l'épilepsie

Les mécanismes physiopathologiques de l'épilepsie sont complexes et mettent en jeu de nombreuses transmissions et de nombreux facteurs neurobiologiques. La survenue des crises dépend de certaines circonstances aiguës ou d'une prédisposition épileptique qui peut être connue ou non (46).

1. Rappels anatomiques

Le Système Nerveux (SN) est considéré comme le « chef d'orchestre » de notre organisme. Il donne les instructions à l'ensemble de notre corps. Le cerveau appartient au SN central. Il est formé de plusieurs structures distinctes qui interagissent entre elles pour garantir notre bon fonctionnement (47).

L'encéphale se scinde en trois grandes parties : **le cervelet, le tronc cérébral et le cerveau**. Le cervelet est impliqué dans la motricité tandis que le tronc cérébral relie la base du cerveau à la moelle épinière favorisant ainsi la coordination du partage d'information entre le cerveau et le reste du corps. Le tronc cérébral joue aussi un rôle dans certaines actions involontaires comme la respiration ou le rythme cardiaque (47).

La partie principale du SN central reste le cerveau. Il se décompose en deux hémisphères (gauche et droit) reliés par le corps calleux et quatre lobes :

- **Le lobe frontal** (figure n°6) à l'avant du cerveau. Il contrôle la pensée, la planification, les sensations de récompense, la motivation et la conscience de soi. S'y situent l'**aire motrice** et l'aire de Broca, le centre de la parole (47).
- **Le lobe pariétal** (figure n°6) génère l'**information proprioceptive** (mouvement du corps dans l'espace), la douleur et la température. Il renferme l'**aire sensitive** (47).
- **Le lobe occipital** (figure n°6) à l'arrière du cerveau. Dans ce lobe, s'y trouve le **cortex visuel** interprétant la couleur, la lumière et le mouvement (47).
- **Le lobe temporal** (figure n°6) en charge de l'apprentissage, la mémoire, la compréhension du langage (**aire de Wernicke**) et l'organisation (47).

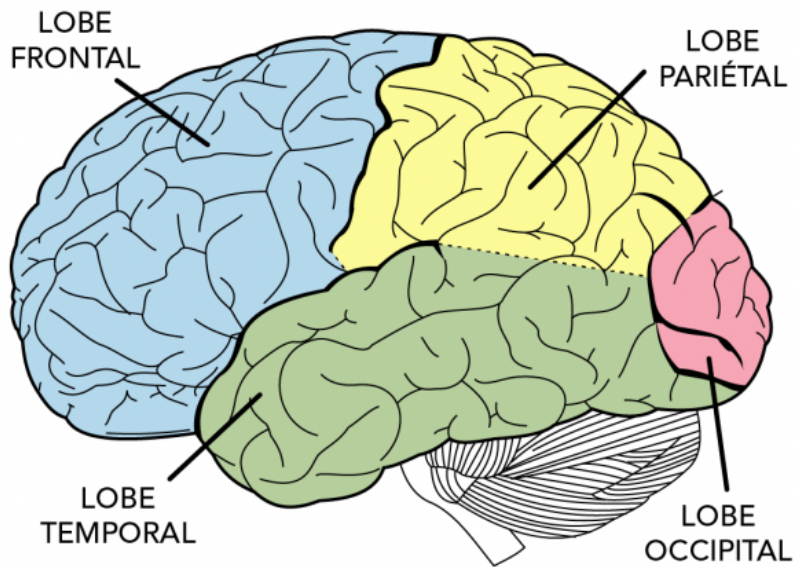


Figure n°6 : Répartition des différents lobes dans le cerveau (47)

La cellule de base du SN est le **neurone**. On en décompte environ 86 milliards dans notre cerveau. Un neurone se compose d'un corps cellulaire entouré de dendrites. Ce corps cellulaire se prolonge en axone jusqu'à l'arborisation terminale. Dans le SN central, l'axone est recouvert d'oligodendrocytes qui forment la gaine de myéline (47).

Le rôle des neurones est de réceptionner et transmettre des informations nerveuses à d'autres neurones. Leur fonctionnement est régi par des impulsions électriques appelées potentiels d'action (PA) (47).

Le cerveau est composé de substance grise et substance blanche. Au centre, la substance blanche, principalement constituée des axones myélinisés des neurones, relie différentes aires de la substance grise qui représente la couche externe du cerveau et qui est constituée des corps cellulaires des neurones (47).

2. Rappels physiologiques

2.1. Potentiel d'action neuronal

Le PA est une **variation transitoire du potentiel de membrane à la suite d'un stimulus** (48). Il est produit et transmis grâce à des **gradients cationiques** au niveau de la membrane plasmique. Il se propage jusqu'à la terminaison axonale pour transmettre un message nerveux à d'autres cellules via des synapses. Ce phénomène permet aux cellules d'interagir entre elles (48).

En conditions physiologiques, il existe une différence de concentration d'ions chargés dans la membrane. Le milieu intracellulaire est plus négatif que le milieu extracellulaire et donne ainsi lieu à un potentiel de membrane de repos (48).

Le PA se déclenche quand la membrane est suffisamment dépolarisée au-dessus du potentiel de repos. Le stimulus doit arriver à faire passer le potentiel de membrane au-dessus des -55

millivolts (mV) (figure n°7). Il dure environ 1 à 2 millisecondes et répond à la loi du tout ou rien (48).

Des canaux ioniques transmembranaires permettent le passage d'ions selon leur gradient électrochimique changeant ainsi le potentiel de membrane de la cellule. Les principaux canaux retrouvés dans la transmission du PA neuronal sont des canaux cationiques voltage-dépendants (48).

La présence de pompes Adénosine-Triphosphate (ATP) dépendantes permet le passage du sodium vers le compartiment extracellulaire et celui du potassium vers le compartiment intracellulaire (48).

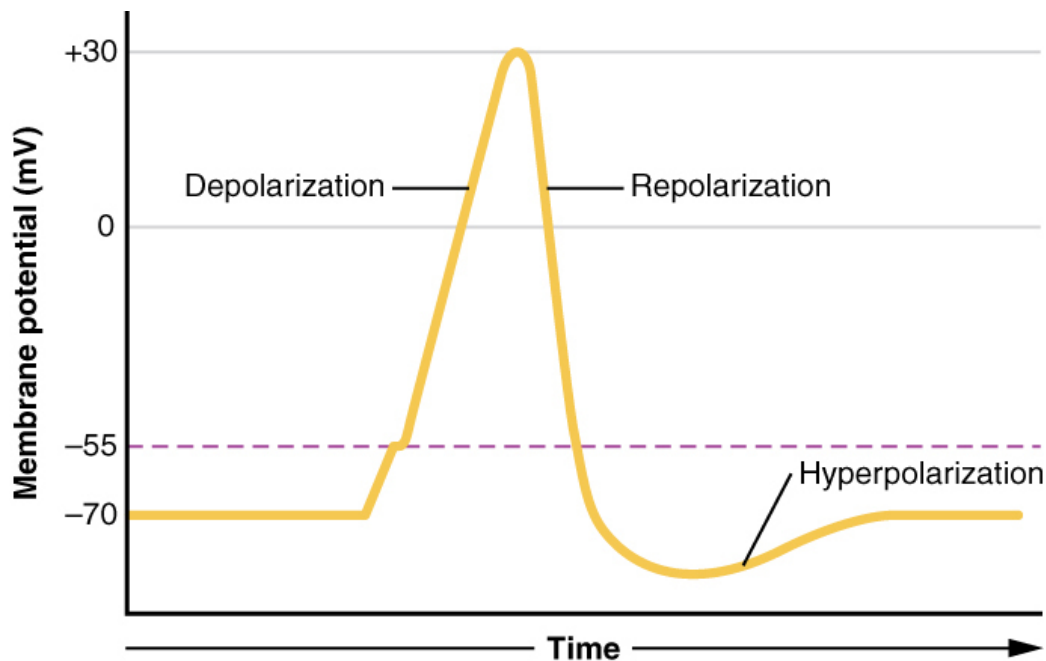


Figure n°7 : Phases du potentiel d'action (48)

Le potentiel d'action se décompose en deux grandes étapes :

- **La dépolarisation** : ouverture brusque des **canaux sodiques** avec entrée passive d'ions sodiques. Le potentiel devient donc positif (figure n°7). Les canaux sodiques ouverts rentrent ensuite dans une conformation très instable et finissent par se refermer. La perméabilité du sodium diminue soudainement et le pic du potentiel d'action se situe à +30mV (49).
- **La repolarisation** : décroissance du potentiel de membrane (figure n°7), augmentation de la perméabilité aux ions potassiques via l'ouverture des **canaux potassiques potentiel-dépendants**. L'ouverture des canaux potassiques est également due à la dépolarisation mais elle arrive plus tardivement car le temps de latence d'ouverture des canaux potassiques est plus grand. Quand les canaux sodiques se ferment, les canaux potassiques finissent tout juste de s'ouvrir. On observe une grande perméabilité de la membrane au potassium avec un gradient chimique qui favorise la sortie brutale et passive de potassium. Le potentiel de membrane redevient donc négatif (49).
- **L'hyperpolarisation** : le potentiel dépasse les -70mV (figure n°7), les **canaux potassiques** ne sont pas encore fermés et un flux sortant d'ions potassiques est toujours présent (49).

- **La restauration de l'état initial** : les canaux potassiques potentiel-dépendants se ferment et la **pompe sodium/potassium ATPase** restaure la répartition ionique de base de la cellule. La cellule retrouve un potentiel de repos aux alentours de -70mV (figure n°7) (49).

En parallèle d'un potentiel d'action, il existe des périodes dites réfractaires. Elles peuvent être de deux types :

- **La période réfractaire absolue** : période durant laquelle aucun stimulus ne peut déclencher un nouveau potentiel d'action. Elle se situe entre l'atteinte du potentiel de seuil et le rétablissement de la position de repos des canaux sodiques (49).
- **La période réfractaire relative** : période durant laquelle un stimulus peut déclencher un nouveau potentiel d'action seulement si l'intensité du stimulus est nettement supérieure à celle d'un stimulus normal. Elle coïncide avec la période où les canaux potassiques potentiel-dépendants sont encore ouverts et les canaux sodiques potentiel-dépendants sont à l'état de repos (49).

Le potentiel d'action est ensuite transmis jusqu'à une terminaison du neurone pré-synaptique où il permet de **libérer des neurotransmetteurs par exocytose** (synapse chimique). Il peut également conduire les courants ioniques au neurone post-synaptique via des **GAP-jonctions** (synapse électrique) (figure n°8) (50).

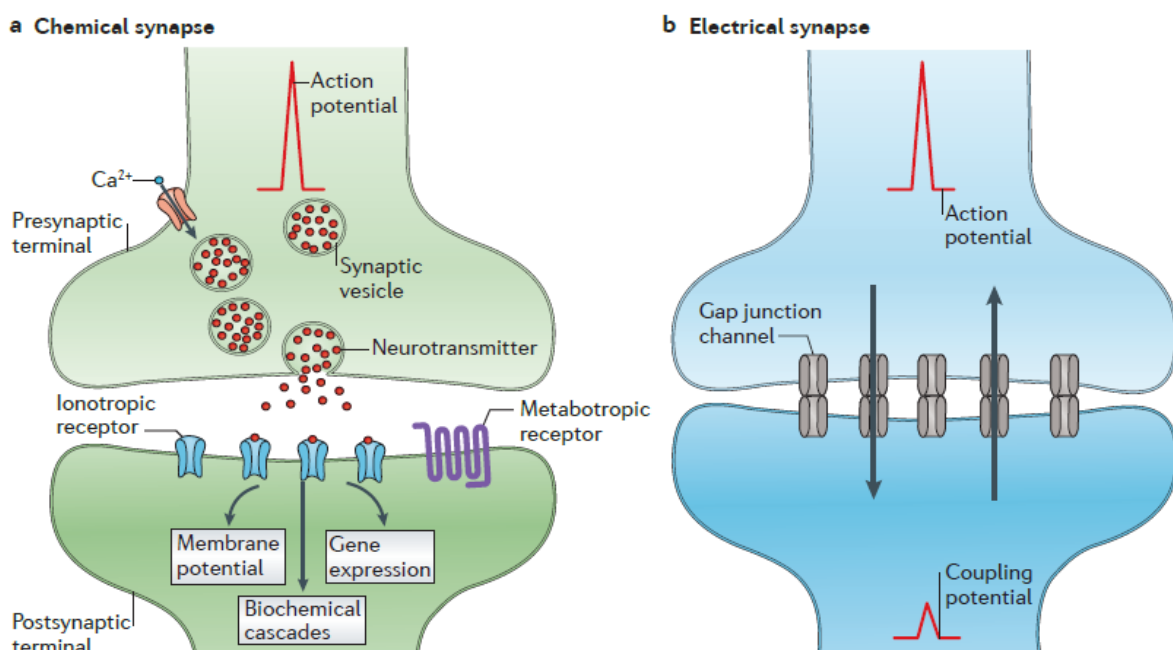


Figure n°8 : Structure d'une synapse chimique et d'une synapse électrique (50)

2.2. Synapse chimique

Dans les synapses, le potentiel d'action permet l'ouverture de **canaux calciques** avec entrée de calcium dans la terminaison pré-synaptique (figure n°8). S'en suit une fusion de vésicules synaptiques avec la membrane plasmique et une libération de neurotransmetteurs dans

la fente synaptique (figure n°8). Ces neurotransmetteurs se lient ensuite à des récepteurs post-synaptiques et induisent leur ouverture avec un flux passif d'ions (récepteurs-canaux) ou une cascade de mécanismes de signalisation intracellulaire (récepteurs couplés à des protéines G) (figure n°8). Cette transmission est dite unidirectionnelle (50).

2.3. Potentiels post-synaptiques

Les récepteurs post-synaptiques génèrent localement des **potentiels post-synaptiques inhibiteurs ou excitateurs** (49).

Lorsque la fixation du neurotransmetteur entraîne une dépolarisation de la membrane post-synaptique, le potentiel post-synaptique est dit excitateur. Les récepteurs-canaux à perméabilité cationique ouverts permettent l'entrée de cations sodiques, potassiques et calciques avec une très grande majorité d'ions sodiques (49).

Lorsque la fixation du neurotransmetteur entraîne une hyperpolarisation, le potentiel post-synaptique est dit inhibiteur. Il est dû à l'ouverture de récepteurs-canaux chlorures avec une entrée d'anions chlorure ou une ouverture des canaux potassiques avec une sortie d'ions potassiques (49).

L'état d'excitation d'un neurone post-synaptique est le résultat d'une addition de nombreux potentiels post-synaptiques. Lorsque cette somme dépasse le seuil, un PA est déclenché (49).

2.4. Système GABAergique

Le cerveau est régi par une homéostasie et une régulation des neurones et de leur activité. Cette régulation est médiée par des interactions entre l'excitation et l'inhibition synaptiques (51).

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) est le **principal neurotransmetteur (NT) inhibiteur** du système nerveux central (SNC) (51). Il est synthétisé dans un neurone présynaptique gabaergique après action de la glutamate décarboxylase (GAD) sur le glutamate (figure n°9). Il peut se lier à des récepteurs canaux (ionotropiques) ou couplés à des protéines G (métabotropiques) (52).

Les récepteurs-canaux sont appelés récepteurs GABA-A (mais il existe également des récepteurs GABA-C) et sont perméables aux ions chlorure. La liaison du GABA sur le récepteur GABA-A entraîne son ouverture à l'origine d'une augmentation de la conductance du chlore et donc *in fine* une hyperpolarisation qui diminue l'activité électrique du neurone (51).

Les récepteurs métabotropiques forment des dimères générant des phénomènes de signalisation secondaires. Ils sont appelés récepteurs GABA-B et permettent notamment l'augmentation de la conductance potassique post-synaptique à l'origine d'une hyperpolarisation (51).

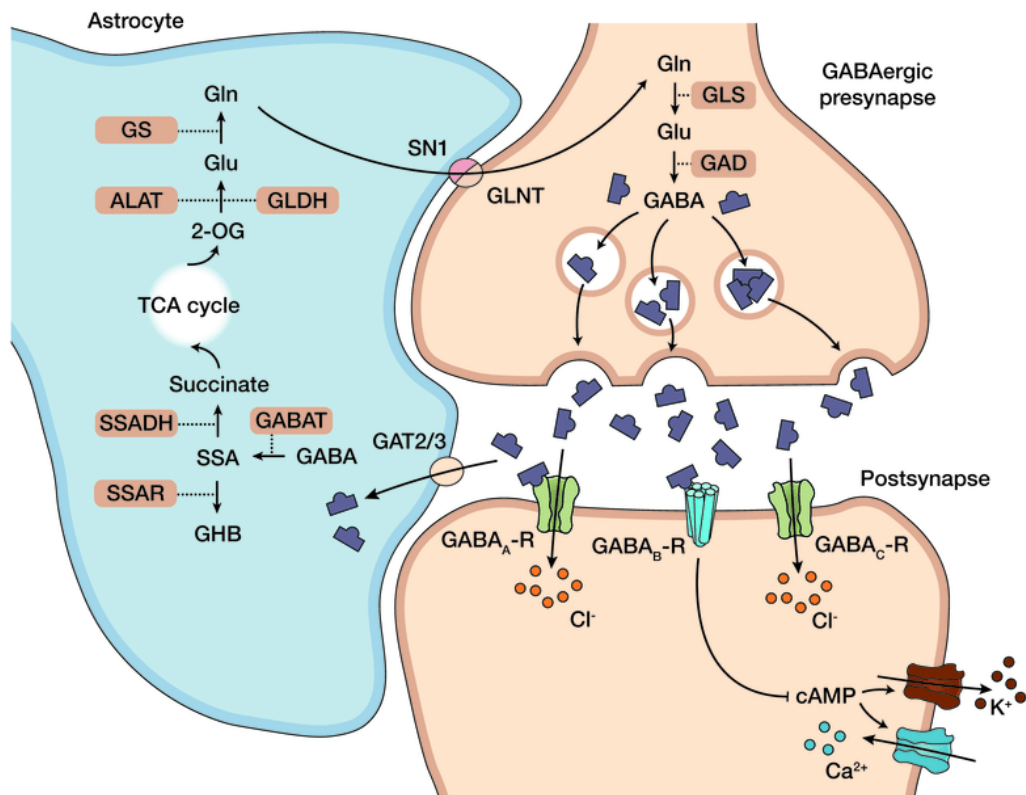


Figure n°9 : Transmission synaptique gabaergique (52)

Le GABA déversé dans la fente peut être recapturé par le transporteur GABA 2/3 (transporteurs électrogéniques de GABA (GAT) 2/3) dans les astrocytes, où il sera métabolisé en succinate, un métabolite du cycle des acides tricarboxyliques (TCA) (figure n°9) (52).

2.5. Système glutamatergique

Le glutamate est le **principal NT excitateur** du système nerveux central. Dès lors qu'il est libéré dans la fente, il peut se lier aussi bien à des récepteurs glutamatergiques métabotropiques couplés à des protéines G (mGluR) qu'à des récepteurs glutamatergiques ionotropiques (iGluR) (figure n°10) (53).

Les iGluR forment un canal ionique perméable majoritairement aux cations sodium et potassium mais aussi au calcium. Ils bénéficient d'une hétérogénéité à la fois fonctionnelle et moléculaire. Chacun se compose d'un tétramère avec un canal ionique en son centre leur conférant la possibilité de produire des réponses synaptiques rapides (53).

Les iGluR sont divisés en différentes catégories : les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate), les récepteurs Kainate et les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). En post-synaptique, on retrouve préférentiellement des récepteurs AMPA et NMDA alors qu'en pré-synaptique, on distingue généralement des récepteurs Kainate (figure n°10) (53).

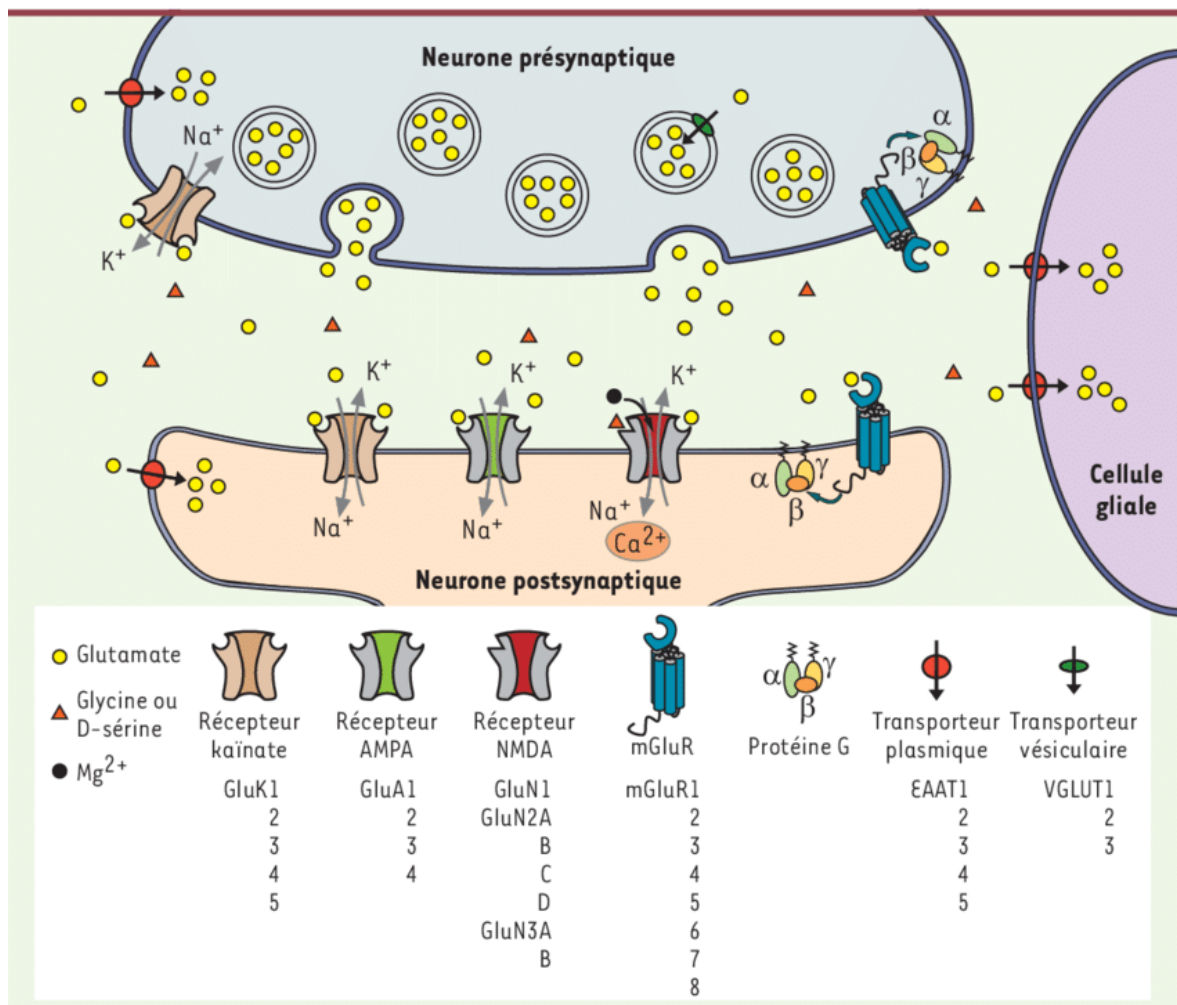


Figure n°10 : Transmission synaptique glutamatergique (54)

Les récepteurs NMDA se caractérisent par une forte perméabilité pour les ions calcium permettant un influx calcique responsable de l'apprentissage et de la mémoire dans l'hippocampe (53).

Les récepteurs AMPA affichent pour leur part une affinité pour le glutamate plus faible que les récepteurs NMDA et Kainate (53).

Les mGluR ne fonctionnent que lorsqu'ils sont exposés de façon prolongée au glutamate. Ils génèrent donc une transmission synaptique plus lente (53).

La concentration extracellulaire en glutamate est régulée par des transporteurs plasmiques afin d'éviter une activation tonique des récepteurs NMDA et donc une neurotoxicité (53).

3. Ictogénèse

L'ictogénèse regroupe les **mécanismes de génération de crises** chez les patients épileptiques (55).

Les crises se manifestent lors d'un **déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition** neuronale (par exemple une concentration de potassium non contrôlée ou une anomalie des canaux sodiques induisant une diminution du seuil de déclenchement neuronal) (55).

Elles se déclenchent via une **hausse des décharges neuronales** et une **synchronisation d'un réseau de neurones** (55).

La hausse des décharges neuronales se caractérisent par des dépolarisations paroxystiques synchrones altérées avec potentiel excitateur post-synaptique démesuré (55).

La synchronisation du réseau neuronal, quant-à-elle, naît des changements plastiques. Elle peut participer au phénomène d'épileptogénèse (55).

4. Épileptogénèse

L'épileptogénèse se définit comme le processus impliqué dans le **développement de l'épilepsie secondaire à la suite d'une lésion cérébrale** (55).

Les mécanismes d'épileptogénèse ne sont pas totalement élucidés. Cependant, certaines hypothèses sur l'état de mal épileptique mettent en évidence une déficience du système GABAergique et une augmentation des mécanismes excitateurs. En réponse à cela, un système compensatoire inhibiteur se met donc en place et lorsque celui-ci n'est plus assez performant, des crises d'épilepsie spontanées et récurrentes apparaissent (55).

L'état de mal épileptique peut durer de nombreuses heures. Il est à l'origine d'un déséquilibre métabolique et une libération massive de substances excitatrices. Toutes ces manifestations conduisent à des lésions des structures cérébrales sensibles, tel que l'hippocampe, par mort neuronale sélective (nécrose, apoptose) (55).

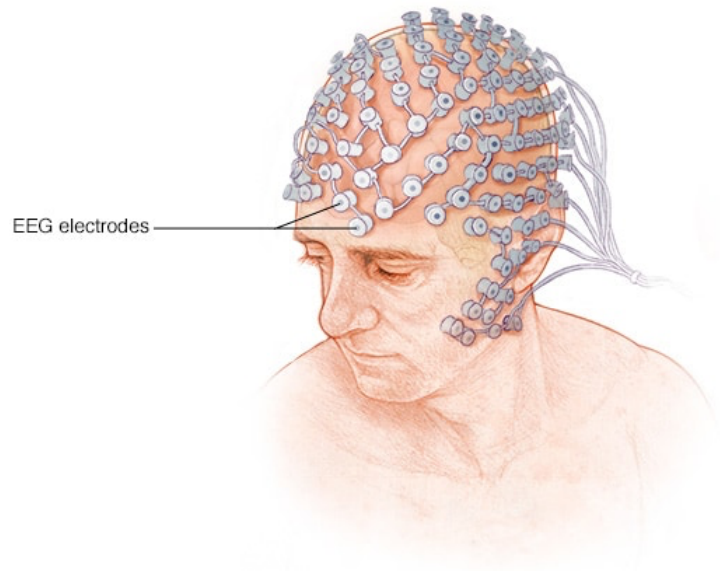
En parallèle, se met en place un processus inflammatoire, une neurogenèse et une réorganisation synaptique. Après une phase de latence, les réseaux neuronaux sont capables de déclencher des convulsions et sont dits **épileptogènes** (55).

Certaines personnes atteintes de lésions cérébrales acquises peuvent contracter une épilepsie à postériori. On présume que la lésion amène à une réorganisation cérébrale devenant un foyer de décharges épileptiques. Le risque de générer ce foyer dépend du type de lésion, de la gravité ainsi que des structures touchées (55).

Les lésions en cause les plus courantes sont les traumatismes, les accidents vasculaires cérébraux, les infections et l'état de mal épileptique (55).

5. Électroencéphalogramme (EEG)

L'**électroencéphalogramme** (EEG) est un examen non douloureux (56). Il permet d'enregistrer les signaux électriques de l'activité cérébrale grâce à des électrodes placées sur le cuir chevelu (figure n°11). Il permet de définir le type d'épilepsie et de situer le foyer épileptogène (57,58).



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Figure n°11 : Mise en place des électrodes sur le cuir chevelu afin de réaliser un EEG (57)

Il est composé de plusieurs phases : le tracé de repos, avec ouverture et fermeture des yeux à la demande, d'une épreuve d'hyperventilation et de stimulations lumineuses intermittentes (56).

Le but de l'EEG est de faire des mesures au « repos » et durant la crise. Pendant la crise, des séries d'ondes pointues très rapprochées typiques de l'épilepsie sont recherchées (figure n°12). On peut mesurer également l'activité électrique au « repos » car les signes d'une crise peuvent perdurer sur l'EEG entre deux épisodes, cela sera nommé persistance intercritique (58).

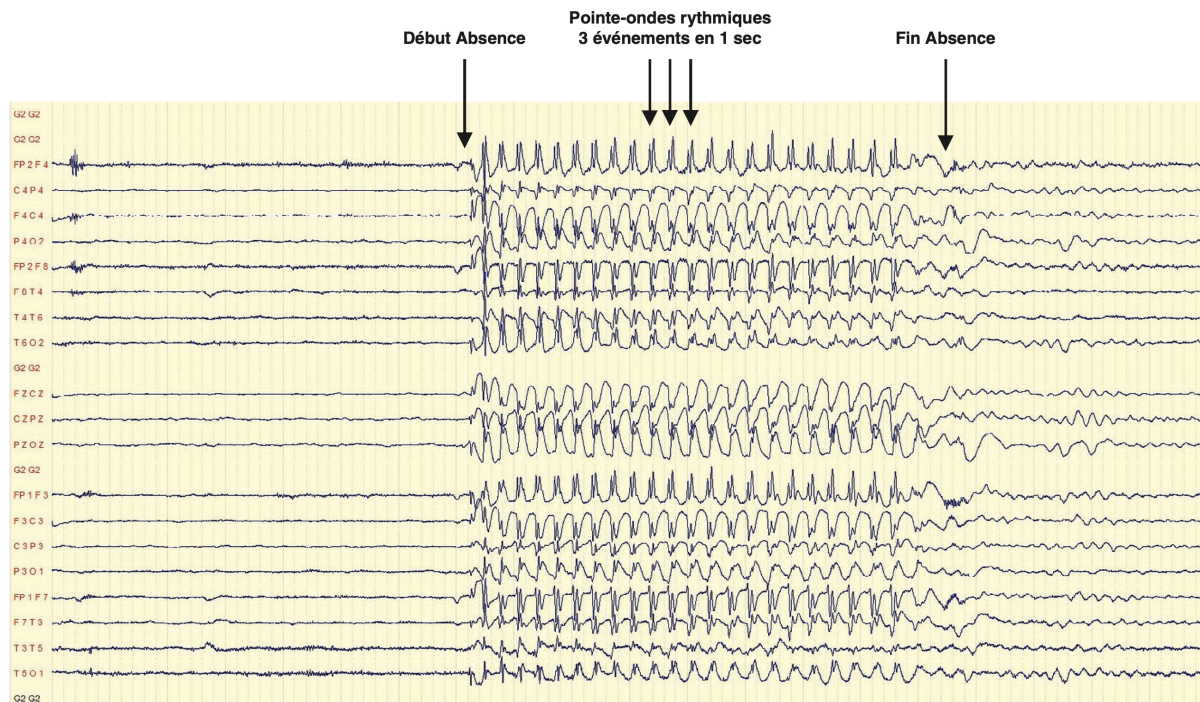


Figure n°12 : EEG montrant les décharges pointes-ondes généralisées typiques d'une épilepsie absence (59)

Malgré cela, si l'EEG est normal et que l'on a une suspicion clinique d'épilepsie, on réalise un EEG de longue durée. Dans certains types d'épilepsie survenant uniquement quand le patient dort, la prise de mesure via l'EEG s'effectue au cours du sommeil (EEG de sommeil). En parallèle, on enregistre via une vidéo la crise afin de pouvoir déterminer les symptômes qui lui sont associés (58).

Suite à cet EEG, on pourra définir l'épilepsie et ainsi prescrire le traitement en adéquation avec celle-ci. Néanmoins, un EEG seul ne suffit pas à diagnostiquer une épilepsie (les fluctuations sur l'EEG peuvent provenir d'autres maladies comme des accidents vasculaires cérébraux) (58).

D. Différents types d'épilepsie

On distingue plusieurs types d'épilepsie, via la classification de Scheffer, en fonction :

- **Du type de crise** : crises à début généralisé, focale ou inconnu (60)(61)
- **Du type d'épilepsie** : épilepsie focale, généralisée, combinée généralisée et focale, indéterminée (60)(61)
- **Du type de syndrome** (60)(61)

S'y ajoutent les **comorbidités** et les **étiologies** possibles (60)(61)

1. Épilepsie en fonction de la crise

1.1. La crise partielle

La crise est considérée comme **partielle** lorsqu'elle ne touche qu'une seule partie du cerveau. Elle représente 60% des personnes épileptiques. Elle se divise en deux types : la **crise partielle simple** et la **crise partielle complexe** (61).

La crise partielle est considérée comme simple quand il n'y a pas de perte de conscience. Généralement elle est associée à des signes moteurs, sensoriels et végétatifs (61).

La crise partielle est dite complexe si elle est accompagnée de troubles de la conscience et de mouvements involontaires. Son évolution en une crise généralisée tonico-clonique est possible (61).

1.2. La crise généralisée

La **crise généralisée** touche les deux hémisphères du cerveau. Elle se décline en plusieurs classes : les absences, les crises cloniques, les crises myocloniques, les crises toniques, les crises atoniques et les crises tonico-cloniques (61).

1.2.1. Absences

Les **absences** ou « petit mal » s'accompagnent d'une perte de conscience et d'une cessation d'activité avec une fixité du regard. Cela dure en moyenne dix à vingt secondes en fonction de la forme d'absence (61).

Elles se déclinent sous deux formes : **typiques** ou **atypiques**. Les absences typiques présentent des pointes-ondes avec trois cycles par seconde sur l'EEG. Les absences atypiques, quant-à-elles, se caractérisent par des pointes-ondes plus lentes (2,5 cycles par seconde) avec une suspension incomplète de la conscience dans la plupart des cas (61).

1.2.2. Crises cloniques

Dans les crises cloniques, le patient contracte de façon plus ou moins rythmique un groupe de muscles (61).

1.2.3. Crises myocloniques

Les symptômes des crises myocloniques correspondent à des secousses musculaires involontaires, soudaines et intenses. Elles sont courtes et peuvent occasionner des chutes (61).

1.2.4. Crises toniques

Les crises toniques se manifestent par une raideur musculaire avec une altération possible de la conscience. Elles sont principalement bilatérales et peuvent provoquer des chutes traumatisantes (61).

1.2.5. Crises atoniques

Les crises atoniques s'accompagnent d'une perte brusque du tonus musculaire. Elles sont à l'origine de lourdes chutes et sont présentes, le plus souvent, dans les encéphalopathies épileptiques (61).

1.2.6. Crises tonico-cloniques

Les **crises tonico-cloniques**, aussi appelées « grand mal » sont les crises généralisées les plus courantes (61).

Elles se décomposent en une **phase tonique** avec perte de conscience et en une phase de secousses appelée **phase clonique** et enfin une phase résolutive (61).

2. Épilepsie en fonction du syndrome

La classification en fonction du syndrome se fait selon le type de crises, son étiologie et son âge de début. Elle permet de mieux prendre en charge le patient et donc d'avoir une évolution plus favorable de la maladie. L'épilepsie peut être : **idiopathique** (génétique), **symptomatique** (cause connue), **cryptogénique** (présumée symptomatique mais d'origine inconnue) (61).

Il existe de nombreux syndromes infantiles spécifiques dont les plus connus sont le **syndrome de West**, le **syndrome de Dravet** et le **syndrome de Lennox-Gastaut** (61).

3. Encéphalopathies épileptiques

Les encéphalopathies épileptiques sont des graves déficiences cognitives et comportementales au-delà de ce que la pathologie sous-jacente seule pourrait provoquer. Elles apparaissent dans des formes d'épilepsie graves avec un début dans la petite ou la grande enfance (61).

4. État de mal épileptique

L'état de mal épileptique (EME) est spécifique d'une crise de plus de cinq minutes ou d'une succession de plus de deux crises convulsives à intervalles brefs et sans retour complet à la conscience entre les crises. Il est considéré comme une urgence thérapeutique et diagnostique (61).

E. Étiologies

L'épilepsie est une maladie complexe pour laquelle il existe différentes étiologies. L'identification de l'étiologie est déterminante pour la prise en charge (PEC) de cette pathologie. L'ILAE a formulé une classification des étiologies les regroupant en sept

catégories : **structurelle, génétique, infectieuse, métabolique, immunitaire, neurodégénérative et inconnue.** Une épilepsie peut néanmoins se retrouver dans plusieurs étiologies (62).

F. Facteurs de risque

De nombreux facteurs peuvent favoriser une crise d'épilepsie, les plus couramment retrouvés sont : **l'insomnie, le stress, les carences en sommeil, l'alcool et les drogues, les changements hormonaux chez les femmes, les stimulations sensitives, sensorielles et auditives** (63).

Les crises d'épilepsie surviennent à n'importe quel moment. Elles sont imprévisibles mais une accumulation de facteurs spécifiques favorise leur déclenchement. Chaque épilepsie est différente et ne réagit pas de la même façon à ces divers facteurs. Toute personne épileptique doit donc connaître ses limites et diminuer les risques de survenue de ces facteurs pour éviter les crises (63).

G. Diagnostic

Pour rappel, la crise d'épilepsie est liée à une activité électrique anormale prolongée d'un groupe de neurones (64).

Son diagnostic est difficile à déterminer et repose par conséquent sur plusieurs paramètres : le type de crises, le contexte d'apparition, la symptomatologie, les enregistrements à l'électroencéphalogramme (EEG) pendant et entre les crises et l'imagerie cérébrale (65).

Il doit être établi par un neurologue ou un neuropédiatre suite à un examen médical approfondi (58).

L'examen médical doit relever de plusieurs points :

- **Interrogatoire** de la famille et des personnes ayant assistées à la ou les crise(s) : circonstances d'apparition, manifestations cliniques, durée et fréquence, antécédents médicaux (56)
- **Élimination d'autres diagnostics** : syncope, attaque de panique, migraine, hypoglycémie, anxiété (58)
- **Examen clinique** (56)
- **Recherche de la cause ou de facteurs favorisants** (56)
- **Électroencéphalogramme (EEG)** (56)

Après consultation médicale, si le médecin suspecte une épilepsie, il en donne les caractéristiques (type de crise, partielle ou généralisée, cause et fréquence de la crise, date de début, etc...) et les évolutions possibles puis demande un EEG (58).

Il en définit par la suite son évolution en fonction du profil du patient (58)

H. Stratégie de prise en charge thérapeutique

1. Objectifs d'instauration d'un traitement antiépileptique

La prise en charge (PEC) des crises d'épilepsie se fait via une collaboration entre un spécialiste du SN (neurologue ou neuropédiatre) et le médecin généraliste du patient. Le but de cette prise en charge est de :

- Suspendre les crises d'épilepsie ou du moins atténuer leur fréquence, leur durée et leur intensité
- Vérifier que le patient supporte le traitement
- Éradiquer la cause si cela est possible (ablation d'une lésion cérébrale par exemple)
- Évincer les facteurs favorisants (lumière, alcool, drogues, hypoglycémies...)
- Diagnostiquer les éventuelles complications et les soigner (troubles de l'apprentissage, dépression)
- Soutenir psychologiquement et socialement le patient pour qu'il puisse avoir une meilleure qualité de vie (66)

2. Traitements antiépileptiques médicamenteux

Les antiépileptiques (AE) agissent sur l'activité électrique de zones du cerveau spécifiques de chaque type d'épilepsie. Ils évitent la survenue de nouvelles crises et cherchent à diminuer les symptômes si malheureusement une crise apparaît. Il existe de nombreux traitements AE (66).

Il existe de nouvelles molécules arrivées plus récemment sur le marché (détaillées ci-dessous).

2.1. Médicaments antiépileptiques et principales propriétés

<u>Médicaments</u>	<u>Principales propriétés</u>
Benzodiazépines (clobazam, clonazépan, diazépan, midazolam)	- Agoniste du site modulateur au récepteur au GABA-A - Propriétés anticonvulsivantes, sédatives, anxiolytiques, myorelaxantes et amnésiantes - <u>Effets indésirables majeurs</u> : troubles mnésiques, tolérance, dépendance, troubles du comportement, hypotonie musculaire, dépression respiratoire, somnolence - <u>Contre-indications majeures</u> : insuffisance respiratoire, syndrome d'apnée du sommeil, myasthénie, insuffisance hépatique sévère
Barbituriques (phénobarbital, primidone)	- Agoniste du site modulateur au récepteur au GABA-A - Inhibition des neurones pré et post-synaptiques - Propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques - Primidone partiellement métabolisée en phénobarbital - Possible association du phénobarbital aux benzodiazépines en cas de crise - <u>Effets indésirables majeurs</u> : sédation, troubles mnésiques, hépatotoxicité, affections cutanées

	- <u>Contre-indications majeures</u> : insuffisance respiratoire, porphyries, grossesse et allaitement, millepertuis
Hydantoïnes (fosphénytoïne, phénytoïne)	- Fosphénytoïne est une prodrogue de la phénytoïne - Inhibition de la transmission glutamatergique par effet stabilisant de membrane - Inhibition de la recapture du GABA - Possible association de la fosphénytoïne aux benzodiazépines en cas de crise - <u>Effets indésirables majeurs</u> : hyperplasie gingivale, nausées, vomissements, toxicité cutanée, sédation, somnolence - <u>Contre-indications majeures</u> : grossesse et allaitement, millepertuis - Inducteurs enzymatiques - Surveillance bucco-dentaire, NFS, plaquettes
Valproate de sodium, acide valproïque	- Antiépileptique polyvalent - Action indirecte sur le récepteur du GABA-A via l'augmentation de la concentration de GABA dans la fente synaptique - Inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants - Diminution de la libération de glutamate - <u>Effets indésirables majeurs</u> : hépatotoxicité, prise de poids, anémie, thrombopénie, effets tératogènes, nausées, vomissements - <u>Contre-indications majeures</u> : grossesse et allaitement, femme en âge de procréer, hépatites, porphyries, troubles connus du cycle de l'urée, millepertuis - Inhibiteur enzymatique - Bilan pré-thérapeutique hépatique et hématologique - Contraception efficace chez la femme en âge de procréer
Lamotrigine	- Bloqueur des canaux sodiques voltage-dépendants - <u>Effets indésirables majeurs</u> : troubles cutanés (Syndrome de Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, nécrolyse épidermique toxique), céphalées, prise de poids, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, irritabilité, agressivité, aggravation du risque suicidaire - <u>Contre-indications majeures</u> : altérations graves des fonctions hépatiques - Éviter l'association Valproate de sodium/Lamotrigine car augmente le risque de toxidermie
Dérivés de la pyrrolidone (lévétiracétam, brivaracétam)	- Structure chimique proche du piracétam - Inhibition des canaux calciques de type N, des canaux GABAergiques et des canaux GLYCINergiques - <u>Effets indésirables majeurs du lévétiracétam</u> : nausées, vomissements, somnolence, vertiges - Lévétiracétam non recommandé en cas de grossesse
Dérivés du carboxamide (carbamazépine,	- Bloqueur des canaux sodiques voltage-dépendants

oxcarbazépine, esclicarbazépine, rufinamide)	- Autre mécanisme d'action partiellement élucidé : diminution de la libération de glutamate et stabilisation des membranes neuronales - <u>Effets indésirables majeurs de la carbamazépine</u> : somnolence, fatigue, ataxie, céphalées, confusion mentale, nausées, vomissements, prise de poids, hyponatrémie, hématotoxicité, cardiotoxicité, thromboembolie, éruptions cutanées - <u>Contre-indications majeures de la carbamazépine</u> : troubles cardiaques, antécédents d'hypoplasie médullaire, porphyries hépatiques - <u>Carbamazépine</u> : inducteur enzymatique (pas d'association aux anticoagulants, contraceptifs oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase non sélectifs) - Surveillance NFS, hépatique, ionogramme
Analogues du GABA (gabapentine, tiagabine, vigabatrine, prégabaline)	- Structures proches du GABA, mécanismes d'action indirects - Augmentation de la concentration de GABA intracérébrale - <u>Vigabatrine</u> : inhibition de la GABA transaminase - <u>Gabapentine</u> : action sur les canaux calciques voltage-dépendants - <u>Prégabaline</u> : modulation du relargage de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, substance P, noradrénaline) - <u>Effets indésirables majeurs des analogues du GABA</u> : somnolence, céphalées - <u>Effet indésirable majeur de la vigabatrine</u> : toxicité oculaire souvent irréversible - Surveillance ophtalmologique de la vigabatrine
Tiagabine	- Inhibition puissante de la recapture du GABA - Augmentation de la concentration cérébrale en GABA - <u>Effets indésirables majeurs</u> : risque suicidaire, vertiges, somnolence
Éthosuximide	- Bloqueur des canaux calciques voltage-dépendants de type T - Diminution de l'excitabilité neuronale
Topiramate	- Mécanisme d'action mal connu : augmentation de l'activité inhibitrice du GABA - Inducteur enzymatique - <u>Effets indésirables majeurs</u> : ataxie, somnolence, étourdissement, paresthésies - <u>Contre-indications majeures</u> : grossesse et allaitement, femme en âge de procréer - Contraception efficace chez la femme en âge de procréer
Stiripentol	- Inhibition de la recapture du GABA - Inhibiteur des CYP_{3A4} et CYP_{2C19}
Zonisamide	- Inhibiteur des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants - Favorise l'ouverture des canaux chlore

Lacosamide	- Inactive les canaux sodiques voltage-dépendants
Felbamate	- Antagoniste du récepteur canal au glutamate de type NMDA - Antagoniste du récepteur à la glycine - <u>Effets indésirables majeurs</u> : toxicité hématologique (aplasie médullaire), toxicité hépatique (insuffisance hépatocellulaire)
Pérampanel	- Antagoniste sélectif et non compétitif du récepteur-canal au glutamate de type AMPA - <u>Effets indésirables majeurs</u> : somnolence, agressivité
Cénobamate	- Mécanisme d'action non complètement élucidé - Modulateur allostérique positif des sous-types du récepteur GABA _A ne se liant pas au site de liaison des benzodiazépines - Réduction des décharges neuronales répétitives en améliorant l'inactivation des canaux sodium et en inhibant la persistance du courant sodium - Effets indésirables majeurs : somnolence, étourdissements, asthénie, céphalées, syndrome d'hypersensibilité de DRESS, comportements suicidaires - <u>Contre-indication majeure</u> : troubles du rythme cardiaque - Surveillances rénale, hépatique, psychiatrique, cutanée - Contraception efficace chez la femme en âge de procréer
Cannabidiol	- Cannabinoïde issu du chanvre (<i>Cannabis sativa</i>) - Mécanisme d'action antiépileptique inconnu et multiple : antagoniste des récepteurs GPR55, désensibilisation des canaux vanilloïdes de type 1, potentialisation de la signalisation médiée par l'adénosine et amélioration de la transmission GABAergique - <u>Effets indésirables majeurs</u> : somnolence, comportements suicidaires, perte d'appétit, atteinte hépatocellulaire, élévations des concentrations biologiques cliniquement anormales des transaminases, GGT, diarrhées - Surveillances hépatique et psychiatrique - Inhibiteur enzymatique - Interaction avec le Valproate de sodium et le Clobazam

Tableau n°3 : Médicaments antiépileptiques et principales propriétés (67)(68)(69)(70)(71)(72)

Tous les AE possèdent des effets indésirables communs :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées
- Troubles cutanés
- Troubles visuels
- Troubles neurologiques : sédation, somnolence, vertiges, confusion
- Toxicité hématologique
- Toxicité hépatique (73)

D'autres molécules utilisées comme antiépileptiques traitent des syndromes infantiles particuliers (par exemple l'évérolimus, la fenfluramine ou le sultiame) (69).

3. Traitements antiépileptiques non médicamenteux

3.1. Chirurgie des épilepsies

Si un patient n'est pas répondeur aux traitements médicamenteux après plusieurs essais et qu'il est diagnostiqué pharmacorésistant, une intervention chirurgicale est envisageable (66). Elle dépend de nombreux paramètres :

- **La fréquence et l'ancienneté des crises d'épilepsie**
- **Leur retentissement sur la vie du patient**
- **L'existence d'un foyer épileptogène précis** (66)

En amont de l'intervention, de nombreux examens d'imagerie cérébrale fonctionnelle sont exécutés afin de délimiter le foyer épileptogène et vérifier qu'il est retirable sans handicap (66).

La chirurgie de l'épilepsie traite essentiellement les épilepsies du lobe temporal avec une éradication de l'épilepsie de 80 à 90 % des cas (74).

3.2. Stimulation du nerf vague

De nombreux critères doivent être cochés pour prétendre à une chirurgie curative. D'autres méthodes dites « palliatives » comme la stimulation du nerf vague sont donc utilisées. Elles visent à réduire la fréquence et/ou la sévérité des crises (74).

La stimulation du nerf vague a pour but d'appliquer un **courant électrique dans le nerf vague** (66). Sous la clavicule gauche, on implante chirurgicalement un petit boîtier avec pile relié à des électrodes qui s'enroulent autour du nerf vague (figure n°13) (74).

On stimule le nerf vague. Il génère ainsi des impulsions électriques dans des régions particulières du cerveau et donc sur les foyers épileptogènes (74).

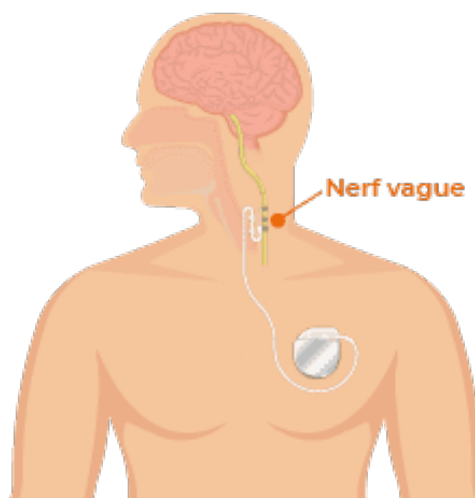


Figure n°13 : Stimulation du nerf vague (75)

3.3. Régime cétogène

Le régime cétogène est un traitement des **épilepsies pharmacorésistantes et des maladies métaboliques avec épilepsie** (exemple : déficit en transporteur de glucose de type GLUT1) (77).

Il diminue de 50% les crises chez environ 50% des patients après trois mois de régime. Il existe différents régimes cétogènes : le régime cétogène classique, le régime modifié d'Atkins ou le régime à index glycémique bas (77).

Ce régime comporte d'énormes contraintes et doit donc avoir un suivi professionnel obligatoire. Il consiste en une alimentation **riche en lipides et pauvre en glucides**. Le ratio lipides/glucides et lipides/protéines est de 3:1 ou 4:1 (77). Cette alimentation augmente de façon considérable la production de corps cétoniques naturellement actifs contre les convulsions (66)(77).

Le régime cétogène est particulièrement efficace dans des syndromes infantiles (77).

3.4. Biofeedback

Pour rappel, environ 30% des patients épileptiques sont pharmacorésistants aux traitements médicamenteux anticonvulsivants. Une alternative à cela est le biofeedback (78). Le biofeedback correspond à un **traitement comportemental non invasif** (78).

Le patient apprend des stratégies cognitives et comportementales via une boucle de régulation psychophysiologique rétroactive (79).

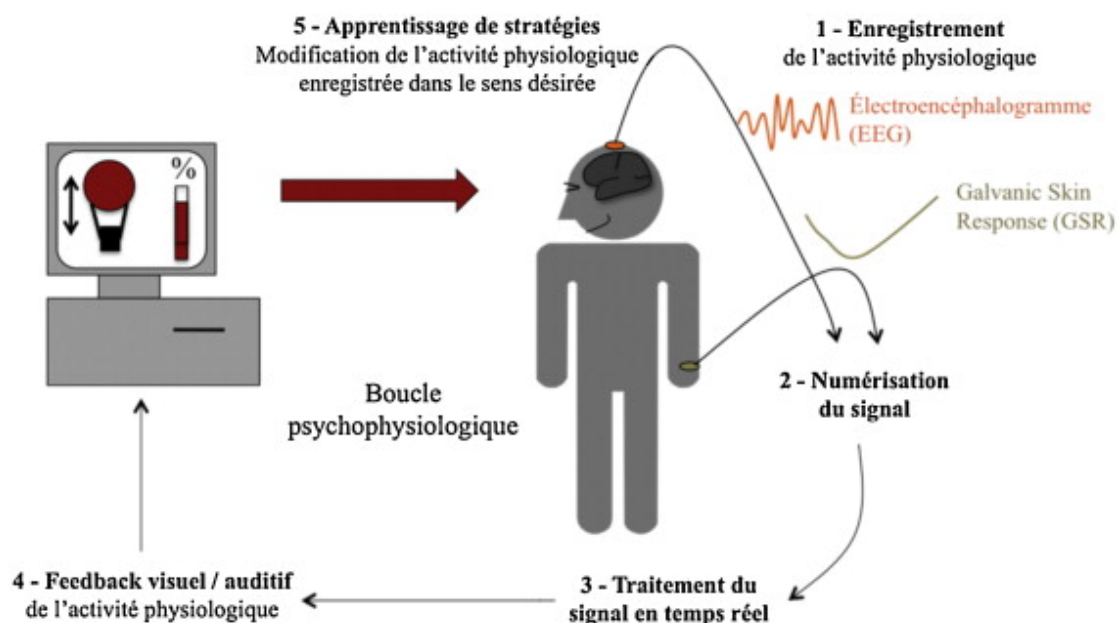


Figure n°14 : Principe du biofeedback (80)

Le biofeedback se décompose en plusieurs étapes :

- Mesure et enregistrement de l'activité physiologique (figure n°14)
- Traitement en temps réel et en continu de l'activité physiologique (figure n°14)

- Information visuelle ludique (montgolfière sur le schéma) et/ou numérique (pourcentage sur le schéma) selon les variations de cette activité (figure n°14)
- Apprentissage de stratégies : par exemple la montgolfière monte lorsque la conductance cutanée augmente. Si notre objectif est d'augmenter la conductance cutanée, le sujet doit apprendre à faire monter la montgolfière (figure n°14) (80)

Cette thérapie est encore en essai mais suggère une alternative non pharmacologique pour réduire la fréquence des crises chez les patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante (78).

4. Stratégie de prise en charge thérapeutique de l'épilepsie de l'adulte

4.1. Monothérapie

La première ligne de traitement AE reste la **monothérapie**. Elle contrôle les syndromes épileptiques de **70% des patients**. L'instauration du traitement débute à des doses faibles qui augmentent progressivement par paliers de sept à quinze jours jusqu'à obtention du dosage le plus efficace et le mieux toléré. Le choix de l'AE dépend du patient, du syndrome, de la cause, de l'âge, du sexe et des comorbidités (60).

- Épilepsie généralisée ou indéterminée :
 - Première intention : Acide valproïque (uniquement chez l'homme) ou Lamotrigine
 - Deuxième intention : Topiramate ou Lévétiracétam
- Épilepsie focale : Carbamazépine, Oxcarbazépine, Eslicarbazépine, Gabapentine, Lacosamide, Lamotrigine, Zonisamide ou Lévétiracétam (60)

4.2. Bithérapie

La bithérapie est mise en place **après 2 échecs de monothérapies successives**. Elle diffère selon le type d'épilepsie :

- Épilepsie généralisée : AE en cours associé à du Pérampnel ou du Brivaracétam
- Épilepsie généralisée (avec troubles de l'apprentissage) : association Valproate de sodium/Lamotrigine
- Épilepsie focale : AE en cours associé au Topiramate, Prégabaline, Pérampnel, Brivaracétam ou Cénobamate (60)

Au-delà de la bithérapie, si les crises persistent, on parle de **pharmacorésistance** (60).

4.3. Crise d'épilepsie chez l'adulte

Lors d'une crise d'épilepsie, il est recommandé d'appeler le 15 et de mettre le patient en Position Latérale de Sécurité (PLS). Si le patient est un épileptique connu, l'entourage peut gérer lui-même la crise quand bien même il s'agit du même type de crise (81).

Il existe deux types de crises convulsives :

- Crise convulsive accompagnée : quand un des critères suivants est retrouvé : répétition de la crise aux urgences, état de mal convulsif, confusion mentale supérieur à trente minutes, fièvre > 38 °C, déficit postcritique, alcoolisation, sevrage alcoolique, éthyliste chronique,

- intoxication, trouble métabolique, traumatisme crânien, maladie générale (cancer, lymphome, sida), prise d'anticoagulants oraux, grossesse (81)
- Crise convulsive isolée : toutes les autres situations (81)

5. Stratégie de prise en charge thérapeutique de l'épilepsie chez la femme en âge de procréer

Les médicaments anticonvulsivants sont **tératogènes** : ils sont à l'origine de troubles neurodéveloppementaux et de malformations congénitales. Les risques dépendent du médicament utilisé, du nombre de médicaments utilisés, de sa/leurs dose(s.) Les six molécules les plus tératogènes sont les suivantes : le **valproate de sodium**, le **topiramate**, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine, la (fos)phénytoïne et la prégabaline (66).

5.1. Valproate de sodium

Le valproate de sodium est un puissant tératogène. Il expose le fœtus à un risque de troubles du développement moteur, intellectuel et comportemental jusqu'à 30 à 40% des cas. On détecte des troubles du spectre de l'autisme et des troubles du fonctionnement cognitif (66).

Depuis peu, il semblerait également exister une tératogénicité pour les pères traités sous valproate de sodium dans les trois mois précédant la conception. L'AE augmenterait le risque de troubles du développement mental et/ou moteur de l'enfant. Cependant, des études plus poussées ont été demandées pour attester ou non d'un lien (66).

5.2. Topiramate

Une étude récente de 2022 a révélé le développement de troubles autistiques (2 à 6%) et de déficience intellectuelle (1 à 8%) chez le fœtus dont la mère était traitée par **topiramate au cours de sa grossesse** (66).

En cas d'utilisation du valproate de sodium ou du topiramate chez la femme en âge de procréer, il faut veiller à ce que la patiente prenne une contraception efficace. Son médecin et elle-même (ou ses parents) devront signer un accord de soins après explications des différentes modalités du traitement (66).

6. Stratégie de prise en charge thérapeutique de l'épilepsie chez la femme enceinte et allaitante

L'épilepsie doit être correctement équilibrée au cours de la grossesse. Il est important de rappeler aux patientes que l'on n'arrête pas ou l'on ne modifie pas son traitement sans l'avis médical d'un spécialiste (82).

Si la patiente désire avoir un enfant, il sera préférable de réaliser une consultation pré conceptionnelle en vue de faire le point sur la maladie et ses traitements. Le but est d'avertir la patiente et de faire un état des connaissances de son traitement (82).

Lors d'un changement de traitement, la balance bénéfice/risque tient compte de l'enfant mais aussi de la mère. Les AE à écarter sont l'**acide valproïque** et le **topiramate** (82). La molécule avec le plus de données rassurantes est la **lamotrigine** (82).

Pour l'allaitement, la majorité des AE passent dans le lait. La décision de pouvoir allaiter ou non se prend au cas par cas (60).

7. Stratégie de prise en charge de l'épilepsie de l'enfant

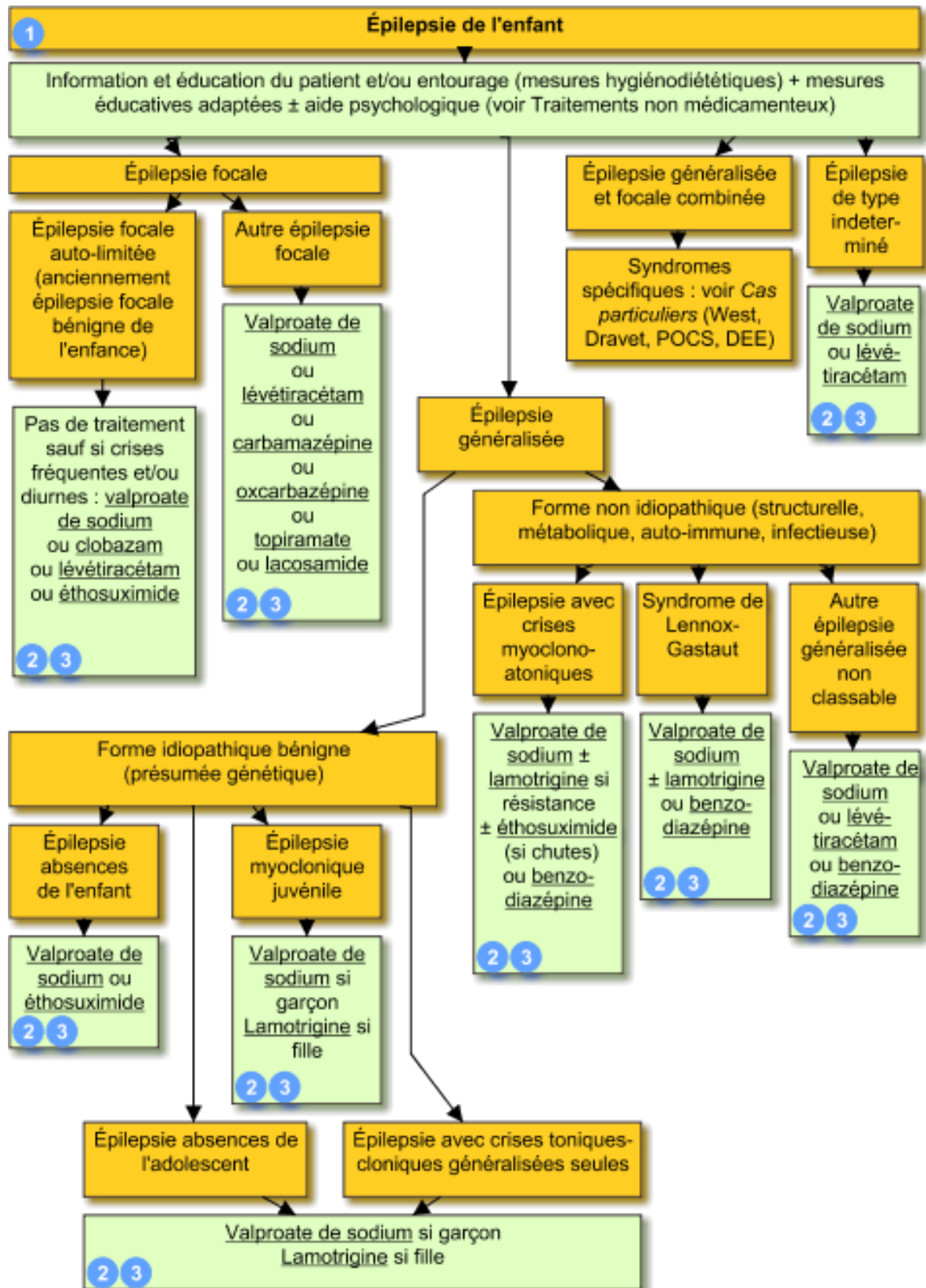


Figure n°15 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de l'épilepsie de l'enfant (83)

I. Épilepsie pharmacorésistante

1. Définition

Une épilepsie se définit comme pharmacorésistante quand les **crises d'épilepsie persistent malgré l'essai d'au minimum deux molécules AE adaptées au syndrome épileptique et ayant été utilisées à posologies efficaces** (84).

Il faut veiller à écarter la possibilité d'une **pseudo-résistance** (85). La pseudo-résistance peut être le résultat :

- D'un diagnostic erroné d'épilepsie ou
- D'une utilisation d'une thérapeutique inappropriée ou insuffisante ou
- De la présence de pathologies associées ou
- D'une mauvaise hygiène de vie (85)

Selon les recommandations, il est préférable de réaliser chez tous les patients souffrants d'épilepsie Partielle Pharmacorésistante (EPPR) :

- Un bilan de gravité avec des critères médicaux de sévérité
- Une appréciation des retentissements cognitifs et thymiques et du retentissement socio-économique
- Une estimation des risques de traumatismes physiques et de handicap
- Un rapport sur l'atteinte de la qualité de vie (85)

Toutes les épilepsies sont susceptibles de devenir pharmacorésistantes. Même si les épilepsies généralisées idiopathiques sont dites le plus souvent pharmacosensibles, le taux de crises observé chez les patients est quasiment identique à celui des patients présentant une épilepsie focale de l'adulte. Néanmoins, dans l'épilepsie focale de l'adulte, une lésion malformative ou une atrophie de l'hippocampe augmente considérablement le risque de développer une épilepsie pharmacorésistante (84).

2. Épidémiologie

On dénombre environ 33% des patients épileptiques éligibles aux critères d'épilepsie pharmacorésistante. Malgré l'apparition de nouvelles molécules, ce pourcentage est resté stable depuis de nombreuses années (84).

Il est difficile de dénombrer les patients atteints d'EPPR mais on en compterait entre 36 000 et 48 000 en France et seulement 1125 à 6 000 seraient considérés éligibles à un traitement chirurgical (soit 450 nouveaux patients par an) (85).

Il semble exister un lien entre l'épilepsie pharmacorésistante et les patients avec un retard mental et/ou des comorbidités psychiatriques et/ou capitalisant une fréquence accrue de crises avant l'instauration de traitement. Toutefois, la probabilité de contrôler l'épilepsie n'est pas altérée si l'initiation n'a pas été immédiate chez des patients n'ayant eu qu'une ou deux crises (84).

Le taux de mortalité des patients épileptiques pharmacorésistants est multiplié jusqu'à dix fois par rapport à celui de la population générale (85).

3. Diagnostic d'une épilepsie pharmacorésistante

Le diagnostic d'une épilepsie pharmacorésistante passe par l'exploration électro-clinique et une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) morphologique. L'IRM est la méthode la plus sensible pour détecter une épilepsie pharmacorésistante (85).

Durant l'analyse électro-clinique, des enregistrements vidéo-EEG sont réalisés auxquels s'ajoute une analyse des activités intercritiques. Dans certains centres dotés d'imagerie fonctionnelle métabolique, on analyse le foyer épileptique (85).

En parallèle de tous ces examens, un bilan neuropsychologique est obligatoire. Il permet d'explorer les fonctions cognitives et instrumentales du patient. On recherche des troubles attentionnels et de la personnalité (85).

Lors d'une exérèse chirurgicale, des enregistrements EEG invasifs deviennent indispensables pour déceler le point précis de départ des crises (85).

III. Chronothérapie

Un tiers des patients épileptiques continue d'avoir des crises malgré l'utilisation des traitements médicamenteux disponibles. Il est donc intéressant de se pencher sur de possibles alternatives de la chronothérapie pour améliorer la prise en charge de ces patients.

A. Chronothérapie

Halberg et al ont défini la chronothérapie comme le **traitement administré en fonction des facteurs temporels, en particulier les rythmes biologiques**. Le terme chronothérapeutique se réfère à la mise en œuvre de la chronothérapie (5)(86). Toute étude chronothérapeutique doit se baser sur des données expérimentales de chronophysiologie, chronopharmacologie et de chrono-épidémiologie (5).

La chronothérapie vise à **corriger les altérations de l'organisation temporelle liées à certaines maladies**. Elle cherche à **optimiser le traitement** en augmentant son efficacité et sa tolérance par le choix de la meilleure heure d'administration (5).

Elle se base sur les rythmes circadiens, ultradiens et infradiens. Elle utilise les données qu'apporte le rythme de certains symptômes tout en prenant en compte les différences interindividuelles (5).

Dans cette science, les modes et les temps d'administration doivent être choisis en respectant la structure temporelle de l'organisme. L'heure de prise du médicament est établie en fonction de l'organisation temporelle du patient et de sa synchronisation. Il convient donc de noter les altérations de l'organisation temporelle comme des effets indésirables (5).

B. Cycles épileptiques

L'épilepsie se décompose en **cycles** (figure n°16). Les crises sont aléatoires et non distribuées de manière uniforme au cours du temps (87)(88).

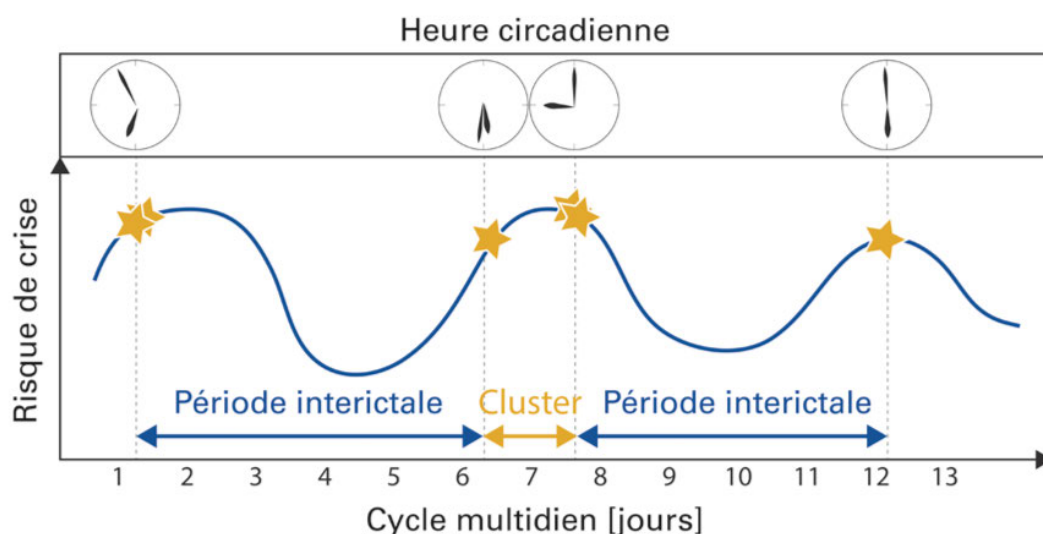


Figure n°16 : Cycles épileptiques (87)

Des travaux menés dans les années 1930 par Griffiths et Fox sur des jeunes hommes épileptiques a permis d'établir des conclusions sur la périodicité des crises épileptiques. Ils ont notifié toutes les dates et heures des crises et ont réussi à établir une rythmicité dans l'épilepsie avec une périodicité des crises variable entre les différents individus mais assez stable pour un patient épileptique donné (87)(89).

Grâce aux avancées technologiques et la mise en place d'EEG chroniques (électrodes implantées dans le cerveau pendant des années), on a mis en évidence la présence de cycles épileptiques pendant l'activité interictale (entre deux crises) sans manifestation clinique (87)(90)(91).

L'épilepsie est régie par plusieurs types de cycles : **les rythmes circadiens, le cycle éveil/sommeil, les rythmes multidiens** (87)(92).

1. Rythmes circadiens

Chaque patient épileptique a une heure de crise préférentielle. La plupart des patients font principalement des crises vers six/sept heures du matin. Un deuxième pic a également été recensé vers minuit (87)(92).

2. Cycle éveil/sommeil

L'épilepsie se manifeste de manière plus accrue dans les premières heures du sommeil profond et dans les heures de transition du sommeil à l'éveil. Pour certains types d'épileptiques, on observe des crises uniquement nocturnes avec des manifestations motrices complexes (87)(92).

3. Rythmes multidiens

L'intervalle entre deux épisodes symptomatiques est très variable. Il peut aller de quelques jours à quelques mois mais il tend à être constant chez un patient donné (87)(92).

4. Autres schémas possibles

Les crises d'épilepsie pourraient être liées à certaines périodes du cycle menstruel. Une expérience conduite sur 184 femmes épileptiques a permis d'illustrer une prépondérance des crises durant trois périodes majoritaires : **la période péri menstruelle, la période ovulatoire et la période lutéale** (93)(94). Cela est mis en lien avec des déséquilibres hormonaux : l'œstrogène étant pro convulsivant et la progestérone anticonvulsivante (93)(95).

D'autres essais ont été réalisés pour trouver un lien entre le déclenchement des crises et les phases de la lune. On a observé une corrélation négative entre les crises et la fraction de la lune éclairée par le soleil. Ces résultats se sont ajustés après correction de la clarté de la nuit. Il a donc été suggéré que la lumière nocturne pendant les phases de pleine lune serait en relation avec une diminution de la fréquence des crises (93)(96).

5. Études sur le système cyclique de l'épilepsie

5.1. Étude de Zarowski

Une étude menée par Zarowski et son équipe s'est penchée sur la prise en charge de l'épilepsie généralisée chronique, prévisible et liée au sommeil via une étude rétrospective d'une cohorte d'enfants. L'étude a recensée 316 crises généralisées chez 77 enfants. Les conditions de l'étude ont été jugées très fiables selon les normes de l'ILAE (surveillance EEG audiovisuelle, journaux de suivi, respect des schémas posologiques des AE) (97)(98)(99). Ils ont établi que les crises généralisées prépondérantes pendant l'état de veille étaient déclenchées à partir du sommeil établi et au réveil. Un autre élément essentiel a également été pris en compte : la distinction du moment de prédominance des crises (soirée ou matinée). Tout cela a permis à Zarowski et al. d'évoquer la régulation des épilepsies généralisées par le système circadien et la probabilité accrue de crises pendant le sommeil chez les enfants avec des crises cycliques généralisées (97)(99).

5.2. Étude de Quigg

Quigg et ses collègues ont réalisé une étude sur les durées quotidiennes des crises partielles chez des patients épileptiques avec atteinte du lobe temporal ainsi que chez des rats avec une atteinte similaire induite mécaniquement. Durant cette étude, les rats deviennent épileptiques après un état de mal épileptique induit électriquement. Ils ont été maintenus dans un cycle lumière/obscurité de douze heures avec lumière allumée à sept heures (100). Il en découle que les crises chez l'homme et chez le rat se déclenchent préférentiellement à la lumière. Elles possèdent une distribution quotidienne similaire et suggère une relation des crises épileptiques du lobe temporal avec le système de régulation circadien (100).

5.3. Étude de Pavlova

Pavlova et son équipe ont testé l'existence d'une possible variation circadienne des décharges épileptiques interictales. Les cinq patients avec une épilepsie généralisée observés ont adopté un protocole avec un horaire de sommeil et d'éveil repartis uniformément sur le cycle circadien.

Les expériences étaient relatées via des EEG avec mesure de la mélatonine plasmatique à des horaires particuliers. Les patients observés possédaient une rythmicité circadienne normale de la mélatonine plasmatique en rapport avec leurs heures de sommeil habituelles (101).

L'évaluation de la variabilité n'a pu être possible que chez trois patients car eux seuls ont présenté suffisamment de décharges épileptiques interictales. Chez ses patients, Pavlova et al. ont remarqué que les décharges épileptiques interictales avaient surtout lieu pendant le sommeil non paradoxal (101).

Chez les deux autres personnes avec un sommeil non paradoxal à toutes les phases circadiennes, une variation circadienne a été relevée mais avec des phases différentes par rapport au pic de mélatonine (101).

5.4. Étude de Bernard

Une étude internationale de 2020 menée par Christophe Bernard a prouvé quant-à-elle l'existence d'oscillations moléculaires au niveau de l'hippocampe tout au long de la journée. L'hippocampe est impliqué dans la survenue de crises d'épilepsie du lobe temporal, la forme la plus répandue d'épilepsie chez l'adulte (102)(103).

Chez la souris saine, une étude a révélé que 1 200 gènes spécifiques de l'hippocampe dépendent d'un rythme circadien (102)(103).

Chez la souris épileptique, ce nombre de gènes rythmés par le rythme circadien augmente de 30% et seulement un tiers de ces transcrits sont identiques à ceux des souris saines. Une même constatation chez l'humain permettrait une avancée fulgurante dans la compréhension de l'épilepsie et sa prise en charge (102)(103).

Christophe Bernard poursuit ces expériences afin d'amener à une chronothérapie de l'épilepsie. Son objectif : identifier les gènes et les protéines clés dans l'oscillation et trouver le moment le plus vulnérable vis-à-vis des crises d'épilepsie (102).

C. Localisation et sémiologie des crises d'épilepsie

Ces rythmes se basent sur différents paramètres : **la localisation EEG, la sémiologie des crises, l'étiologie et l'âge** (93).

1. Localisation des crises

Selon la localisation de l'épilepsie, le patient aura un moment de la journée plus opportun pour faire une crise (93).

<u>Localisation</u>	<u>Moment de la journée avec le plus de prédispositions aux crises d'épilepsie</u>
Lobe temporal	Après-midi, pic dans la matinée
Lobe frontal	Tôt le matin, pendant le sommeil
Lobe pariétal	Matin
Lobe occipital	Après-midi

Tableau n°4 : Moment de la journée avec le plus de prédispositions aux crises d'épilepsie en fonction de la localisation de celle-ci (93)(104)(105)(106)(107)

Les crises généralisées se manifestent, quand-à-elle, majoritairement tôt le matin, peu de temps après le réveil (93)(105)(99).

Une étude pilote vidéo-EEG a été menée sur le lien possible entre le début de sécrétion de mélatonine en lumière faible et le déclenchement de crises chez des patients épileptiques avec une localisation des crises au niveau temporal et frontal. Elle a établi une prédominance des crises temporales six heures avant le début de sécrétion de mélatonine en lumière faible. Chez les patients avec des crises frontales, les crises apparaissaient plutôt six à douze heures après le début de sécrétion de mélatonine en lumière faible (93)(108).

2. Sémiologie des crises

Il semblerait également exister une prédisposition à faire une crise à un moment de la journée selon la sémiologie de la crise. Certaines épilepsies comme les crises tonico-cloniques montrent un schéma diurne (93)(105)(106)(109).

Crises survenant préférentiellement pendant la journée	Auras, crises hypomotrices, crises atoniques, crises dyscognitives, spasmes épileptiques
Crises survenant préférentielle pendant la nuit	Crises toniques, crises automotrices, crises hypermotrices

Tableau n°5 : Types de crises d'épilepsie selon un schéma éveil/sommeil (93)(105)

Les crises généralisées secondaires se produisent le plus souvent la nuit (93)(110)(111)(112).

D. Chronopharmacocinétique des médicaments antiépileptiques

De nombreux cycles endogènes peuvent modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anticonvulsivants. Le **moment d'administration du médicament conditionne divers paramètres** (93).

1. Études animales

Les rythmes circadiens agissent sur les antiépileptiques (AE) et leur pharmacocinétique. Les variations des taux de protéines plasmatiques modifient la fraction libre des AE. Une étude menée sur des rongeurs traités par carbamazépine a montré que la fraction libre d'AE était doublée vers midi par rapport aux données rapportées dans la matinée. Il est intéressant de noter que ce phénomène est inversement proportionnelle aux changements diurnes de la concentration d'albumine (93)(113).

Ces fluctuations de concentrations plasmatiques des anticonvulsivants peuvent aussi être en lien avec le système d'élimination des médicaments. Dans un essai sur des souris traitées par valproate en perfusion continue via des mini-pompes, on a constaté que la concentration plasmatique de la molécule était plus importante pendant l'exposition à la lumière. À contrario sa clairance était plus faible lors de l'exposition à la lumière. Les changements des paramètres pharmacocinétiques peuvent arriver indépendamment de l'administration du médicament car l'excrétion est dite différentielle (93)(114).

Par la suite, d'autres études ont été réalisées. Une étude de 2013 portant sur le valproate de sodium chez la souris a établi des variations circadiennes de sa pharmacocinétique. Cette étude met en évidence une concordance entre le rythme circadien et la toxicité de la molécule. La tolérance est ici optimale au moment des valeurs les plus basses de $C_{\max}$ et d'AUC (115)(116).

Durant cette étude, on a injecté une dose unique de valproate de sodium pendant trois semaines via un cycle de douze heures d'obscurité et de douze heures de lumière. Quatre temps circadiens d'injection de l'AE ont été pris en compte (1, 7, 13, 19 heures après l'apparition de la lumière (HALO)) (115)(116).

Pour ce qui concerne le $t_{\max}$ du valproate de sodium, aucune différence significative a été décelée. Toutefois, des différences de $C_{\max}$ ont été observées chez les souris traités à 7 HALO et chez les souris traitées à 19 HALO (115)(116).

L' $AUC_{(0-\infty)}$ était significativement deux fois plus importante lorsque l'AE était administré à 19 HALO par rapport à l'administration à 7 HALO. Pour ce qui est de la clairance corporelle totale, elle était plus lente lorsque l'injection du valproate de sodium avait lieu à 19 HALO mais atteignait sa valeur la plus élevée à 7 HALO (115)(116).

Cette étude a conclu à un rythme circadien des paramètres pharmacocinétiques du valproate de sodium. Elle émet l'hypothèse d'une implication circadienne dans la toxicité du valproate de sodium chez la souris, étant donné que la tolérance est optimale quand la $C_{\max}$ et l' AUC sont à leurs valeurs les plus basses (115)(116).

2. Études humaines

2.1. Absorption

Pour les médicaments anticonvulsivants, le moment d'administration joue un rôle primordial. La prise du médicament pendant ou en dehors du repas conditionne l'absorption des molécules (93).

L'absorption du valproate est possiblement retardée s'il est pris après le repas (93)(117).

La prise alimentaire avant l'administration de carbamazépine retarde l'absorption des molécules à libération retardée de manière disproportionnée par rapport à la forme standard (93)(118).

La quantité de nourriture ingérée influence semblablement l'absorption. Pour le valproate, la prise de petit-déjeuner léger et de dîner copieux par rapport à un petit-déjeuner léger et un dîner léger modifie différents paramètres. En effet, après la dose de valproate matinale, le $C_{\max}$, le $t_{\max}$ et le taux d'absorption (K_a) sont susceptibles d'être plus élevés lorsque le petit-déjeuner est léger et le dîner copieux (93)(119).

2.2. Distribution

Les cycles ont également un effet sur la distribution des médicaments antiépileptiques. Par exemple, les concentrations libres du valproate sont maximales entre deux et six heures du matin. A contrario, sa liaison aux protéines plasmatiques est maximale pendant l'après-midi (93)(120).

La concentration en hématies peut aussi faire fluctuer la distribution du valproate (93)(121)(122). Pour les patients traités par valproate matin et soir, les concentrations sériques du médicament sont plus élevées et le $t_{\max}$ plus faible après la dose du matin (93)(123).

La distribution des autres AE semblent suivre également les rythmes circadiens. De légères oscillations jour/nuit ont été remarquées chez les patients perfusés par du midazolam en continu avec des concentrations plasmatiques légèrement plus élevées la nuit. Cependant, les fluctuations des concentrations plasmatiques de midazolam ne paraissent pas cliniquement significatives car seulement un sujet sur cinq présente un rythme circadien (93)(124).

Une expérience sur la pharmacocinétique du diazépam par voie orale a été menée avec des doses biquotidiennes de médicament. Chez des volontaires sains, elle a démontré que les sujets

avaient une $C_{\max}$ plus élevée et un $t_{\max}$ plus rapide après la dose du matin comparée à celle du soir (93)(125).

Une autre étude portant sur la carbamazépine a établi qu'elle possédait des taux plasmatiques plus élevés pendant la nuit, 24 heures après l'administration du médicament. Ces variations suggèrent une modification de la distribution (93)(126).

2.3. Métabolisation

Les différentes enzymes et leur expression peuvent jouer un rôle sur le métabolisme des médicaments. Les gènes horloges hépatiques sont induits majoritairement par le cycle alimentaire plutôt que par les NSC (93)(127). Par exemple, la glutathion-S-transférase murine suit un rythme circadien (93)(128)(129).

Le gène CYP_{3A4}, impliqué dans le métabolisme de la carbamazépine, peut suivre un rythme diurne. C'est aussi le cas de l'oxydation β (93)(130)(131).

2.4. Élimination

L'élimination est soumise au système rénal. Ce système fonctionne de façon circadienne avec des modifications des paramètres comme la filtration glomérulaire au cours du temps. Cela impacte au même titre l'élimination de certains électrolytes et *in fine* des métabolites ou médicaments (93)(132)(133)(134).

Les métabolites de l'acide valproïque (3-oxo-VPA, glucuronides de VPA) sont excrétés plus faiblement entre deux et huit heures du matin par exemple (93)(135).

D'autres facteurs comme l'hygiène de vie et certains comportements propres à chacun modifient les paramètres d'administration des AE. Les « lèves tôt » prennent généralement leurs médicaments plus tôt dans la journée. Ces facteurs doivent donc être pris en compte lors de l'évaluation chronothérapeutique du patient (93)(136).

E. Chronopharmacodynamie des médicaments antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques ont une efficacité et **une toxicité variable en fonction du moment et du mode d'administration**. Ils peuvent changer les schémas circadiens, diurnes ou veille/sommeil du patient (93).

1. Études animales

Des essais concernant certains AE ont été réalisées sur des animaux afin de voir leur impact au cours de la journée.

Les benzodiazépines semblent modifier la transcription et l'activité des gènes circadiens. Par exemple, on observe que le diazépam augmente ou diminue l'expression des gènes circadiens du poisson zèbre adulte et embryonnaire (93)(137).

Quant au valproate de sodium, des études menées sur des souris ont montré une augmentation de la mortalité lorsqu'on l'administre à dix-sept heures et une diminution de la mortalité lorsqu'on l'administre à treize ou vingt-et-une heures. Durant cette étude, les concentrations de médicament retrouvées dans le liquide céphalorachidien et le plasma étaient

identiques aux différents moments de la journée. Les effets toxiques du valproate seraient donc liés à la sensibilité du SNC envers le valproate aux différentes heures de la journée (93)(138).

Une autre étude de 2012 avait déjà cherché à démontrer la toxicité du valproate de sodium en fonction du moment de la prise chez des souris mâles. Les souris avaient été synchronisées via un cycle lumière-obscurité (12 :12). Une dose létale de valproate de sodium avait été administrée à six stades circadiens (1,5, 9, 13, 17 et 21 HALO) (93)(115)(139).

Grâce aux souris traitées survivantes, on a établi une variation circadienne significative de la température rectale et de la perte de poids corporel. On a observé des changements plus faibles de la température rectale et de la perte de poids corporel après une injection de valproate de sodium à 9 HALO. Pour ce qui est de la toxicité létale, elle variait aussi en fonction du temps d'administration circadien. La survie était plus faible à 17 HALO et plus élevée à 9 HALO (93)(115)(139).

Ils en ont conclu que le valproate de sodium avait une meilleure tolérance dans la seconde moitié de la période de repos à la lumière chez la souris (seconde partie de la nuit chez l'Homme) (93)(115)(139).

D'autres expériences sur des souris gestantes ont révélé une variation potentielle des effets tératogènes du valproate selon le moment d'administration. On a constaté une mortalité fœtale plus élevée vers dix-sept heures et une mortalité moins élevée vers une heure du matin (93)(140).

2. Études humaines

Les essais sur l'Homme sont quand-à-eux très peu nombreux. Une expérience sur le valproate de sodium a été réalisée chez des patients avec une dose unique pour un trouble bipolaire pendant cinq jours. Elle a montré une diminution de la sensibilité de la mélatonine à la lumière chez les sujets traités. Toutefois, on n'a remarqué aucun effet sur la sécrétion globale de mélatonine ou sur le temps d'apparition de la mélatonine dans le plasma (93)(141).

Par la suite, une analyse Polymerase Chain Reaction (PCR) en temps réel sur des souris et des fibroblastes humains a mis en évidence que le valproate pouvait avancer ou retarder l'expression rythmique du gène circadien *Period2:Luciférase* en fonction du moment de l'administration (93)(142).

Des essais sur la carbamazépine, la lamotrigine la gabapentine et la perturbation de l'architecture du sommeil ont été accomplis. Ils en ont déduit que l'administration aiguë de carbamazépine à libération contrôlée perturbait le sommeil paradoxal et que la lamotrigine et la gabapentine réduisaient les crises tout en améliorant la stabilité du sommeil (93)(143).

Lors d'une autre étude sur le lévétiracétam, on a observé une augmentation significative de la durée totale de sommeil, de l'efficacité du temps et du temps passé dans certains stades du sommeil non paradoxal. Les changements de stade et le réveil après l'endormissement étaient réduits. Cicolon et son équipe en ont donc conclu que le lévétiracétam consolidait le sommeil mais ne modifiait pas la vigilance (93)(143).

Cependant, dans ces études on ne sait pas si et dans quelle mesure ils altèrent le cycle veille/sommeil ou le rythme circadien (93).

De nombreuses études mettent ici en évidence une relation entre le système circadien et l'épilepsie. Plusieurs paramètres rentrent en compte et sont donc à prendre en considération pour la mise en place de la chronothérapie de l'épilepsie.

D'autres études montrent que certains AE semblent suivre une chronopharmacocinétique et une chronopharmacodynamie. Cela est donc en faveur de l'expérimentation de la chronothérapie chez le patient épileptique.

La chronothérapie de l'épilepsie est étudiée et se base sur deux grandes méthodes : le **dosage différentiel** et l'**utilisation de zeitgebers** (144).

F. Dosage différentiel

Le dosage différentiel est la méthode la plus répandue et il est surtout mis en place en cas d'épilepsie pharmacorésistante. Elle cherche à **administrer une dose plus importante d'antiépileptique au moment où la sensibilité aux crises est la plus élevée**. La plupart du temps elle est associée à des pics de crises prévisibles. (97).

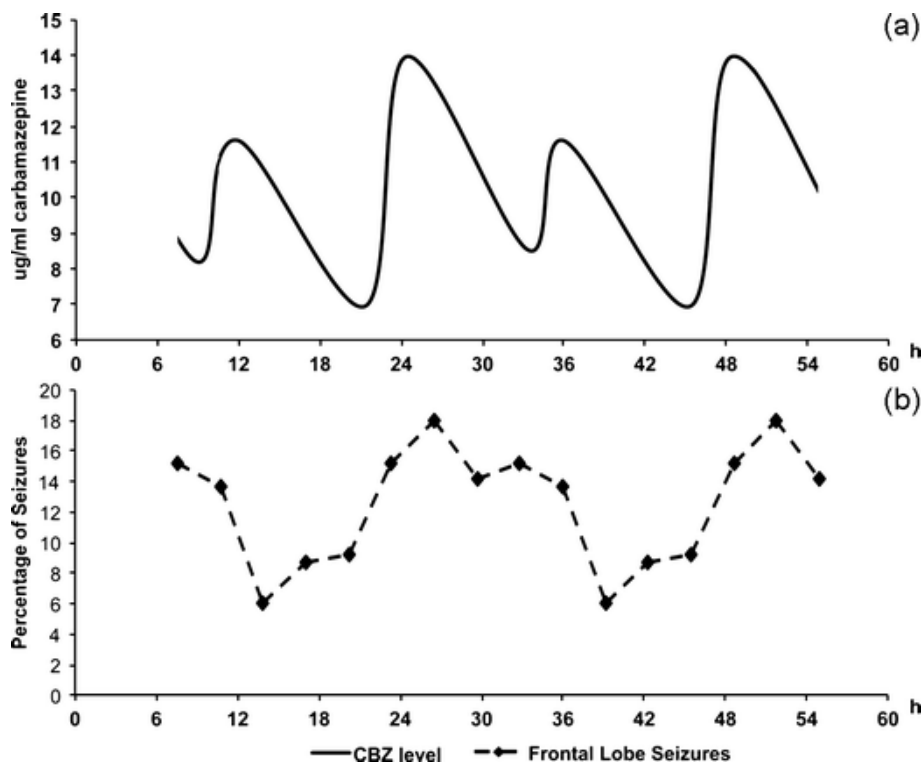


Figure n°17 : Graphiques montrant les variations plasmatiques de la carbamazépine (a) et la distribution des crises du lobe frontal sur plusieurs heures (b) (144)(145)

Ce schéma (figure n°17) permet d'illustrer la mise en place d'une méthode par dosage différentiel. Le graphique du dessus reflète les variations des taux plasmatiques d'AE chez les patients chez qui on a administré une dose plus élevée de carbamazépine le soir. Le graphique du dessous représente la distribution en pourcentage des crises du lobe frontal en fonction des heures (144)(145).

Le dosage différentiel permet de mieux **contrôler les crises et retarder et/ou prévenir la résistance aux médicaments**. Dans les syndromes épileptiques infantiles cycliques chroniques

à rythme circadien, des recherches ont démontré l'innocuité et l'efficacité du dosage différentiel (97)(105)(145).

1. Étude de Guilhoto

Des études ont été réalisées par Guilhoto et ses collègues sur des patients âgés de 3,5 à 21 ans atteints de différentes crises nocturnes ou matinales. Une méthode par dosage différentiel a été essayée chez dix-sept enfants via l'administration d'une dose proportionnellement plus élevée le soir. Les diagnostics de crises se faisaient via EEG audiovisuelles à long terme sur plusieurs jours successifs (97)(145).

Suite à ces études, Guilhoto et ses collègues ont démontré que le dosage différentiel permettait de réduire ou même de supprimer les types d'épilepsies focales et généralisées chez les patients avec des groupes de crises d'épilepsie cycliques d'origine circadienne (97)(145).

Dans cette étude, la méthode de dosage différentiel a notamment été essayé sur des patients atteints de l'Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) (97)(145).

Dans l'ADNFLE, les crises focales sont intensifiées par le sommeil avec un pic deux heures après le début du sommeil (97)(146)(147).

En administrant une plus grande quantité d'AE au coucher, on a constaté que l'AE avait un niveau thérapeutique maximal pendant la phase circadienne (97)(145)(148).

Après la dose d'AE plus faible, on constatait généralement une meilleure tolérance du médicament et de ses EI ainsi qu'une amélioration de la cognition (97)(145).

Pour les enfants avec une épilepsie tonico-clonique, la dose nocturne d'AE plus élevée a montré un meilleur contrôle des crises (97)(145).

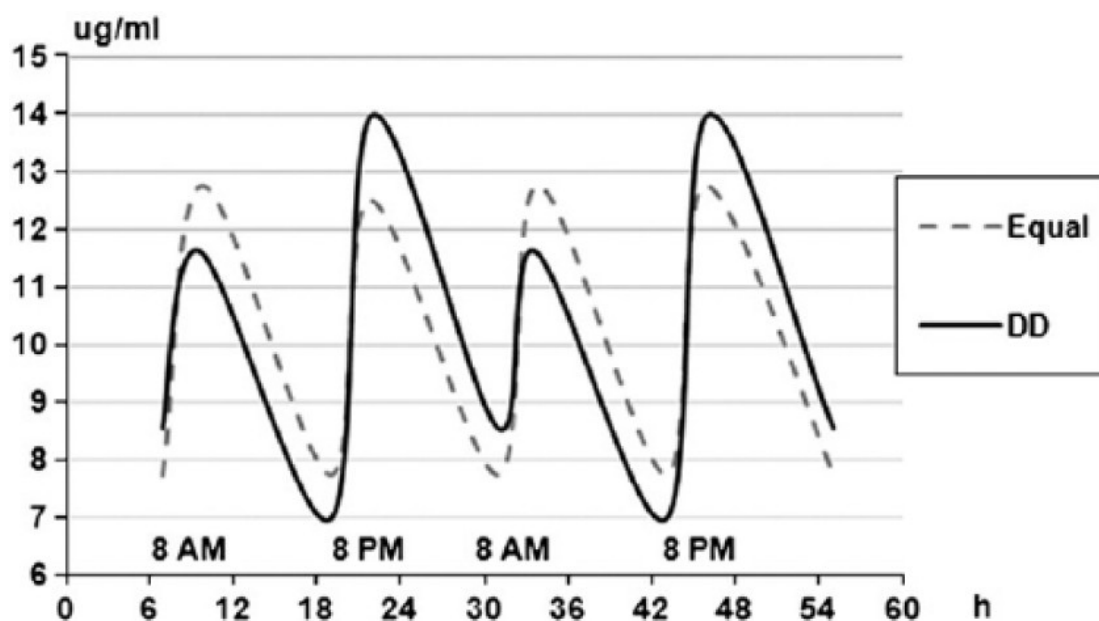


Figure n°18 : Graphique du dosage égal et du dosage différentiel de la carbamazépine dans l'épilepsie tonico-clonique nocturne (97)

Le graphique suivant (figure n°18) montre des pics diurnes des taux sériques de la carbamazépine dans le dosage différentiel plus faibles que ceux dans le dosage égal. A contrario, les taux sériques nocturnes de l'AE sont plus élevés dans le dosage différentiel (97)(145).

La dose nocturne supérieure de carbamazépine amène à des niveaux thérapeutiques maximaux au moment du risque accru de crises. On peut donc penser à une plus grande sensibilité du cerveau à un traitement nocturne et une pharmacocinétique de la carbamazépine potentialisée pendant le sommeil habituel (97)(144).

On observe également que l'utilisation d'une dose diurne d'AE plus faible a permis une baisse des concentrations plasmatiques de carbamazépine pendant la journée scolaire et *in fine* une amélioration de l'énergie et la vigilance des enfants (97)(145).

En outre, Guilhoto et al. ont établi que le dosage différentiel permettait des résultats plus rapides et accentués chez les enfants souffrant d'épilepsie nocturnes focales et généralisées en parallèle du groupe témoin utilisant un dosage conventionnel. Les patients du groupe du dosage conventionnel ont montré plus de toxicité et plus d'EI que ceux du groupe du dosage différentiel. Sur les dix-sept patients traités par dosage différentiel, 64,7 % n'ont pas eu de nouvelles crises et 88,2% ont diminué de moitié leurs crises (97)(145).

Ils ont mis en lumière le rôle circadien dans l'activation des crises. Ils ont émis l'idée d'une alternance normale des circuits thalamocorticaux excitateurs et inhibiteurs impliqués dans la régulation circadienne du sommeil paradoxal. Ce phénomène pourrait être pathologique et favoriser le déclenchement des crises (97)(145).

2. Étude de Loddenkemper

Une étude a été menée par l'équipe de Loddenkemper sur 1 008 crises chez 225 enfants avec différents types d'épilepsie focale et généralisée. Ils ont établi que l'état de conscience, d'éveil ou de sommeil était un indicateur plus distinct du type et de l'origine des crises que l'heure de la journée de l'exacerbation des crises (97)(105).

Cette expérience confirme donc le contrôle du sommeil par le système circadien et son influence sur le déclenchement des crises. Il en ressort qu'une régulation génétique de l'épilepsie par le système circadien existerait pendant le sommeil (97)(105).

Loddenkemper et ses collègues appuient l'intérêt de la chronothérapie des AE, et plus particulièrement le dosage différentiel, dans le contrôle des crises circadiennes dépendantes (97)(105).

3. Étude de Mirzoev

Des résultats positifs sur l'administration différentielle chez les adultes ont été relatés par l'équipe de Mirzoev. En effet, leur expérience a montré un meilleur contrôle des crises, une diminution de la toxicité des AE tout en conservant des niveaux thérapeutiques de médicaments. Ils suggèrent que le seuil de crise est abaissé dans le cerveau épileptique pendant le sommeil lent léger N₂ (97)(146).

Des similitudes entre les épilepsies focales de l'enfant et de l'adulte ont été retrouvées, notamment le timing cohérent des pics de crises jour/nuit et les schémas de crises stéréotypés. Cependant, cela reste propre à la zone d'apparition des crises dans le cerveau (97)(146).

4. Étude d'Yegnanarayan

Yegnanarayan et al. ont réalisé une étude sur des patients épileptiques afin de démontrer l'intérêt d'un schéma posologique chronothérapeutique via l'administration de phénytoïne et de carbamazépine dans l'épilepsie tonico-clonique (149).

Dans cette étude, cent-quarante-huit patients épileptiques ont présenté des concentrations résiduelles sous-thérapeutiques de médicament, et parmi eux cent-trois sujets ont été randomisés : cinquante-un patients avec un dosage conventionnel et cinquante-deux patients avec un dosage différentiel (149).

Dans le groupe au dosage conventionnel, on a réalisé des augmentations de doses mais aucun changement d'heure habituelle d'administration (149).

Dans le groupe au dosage différentiel, on a déplacé la totalité ou la majeure partie de la dose quotidienne d'un ou des médicaments à 20h mais aucune augmentation de dose n'a été effectuée (149).

À la suite de cette expérience, seize patients du groupe avec dosage conventionnel et quarante-sept patients avec dosage différentiel ont présenté des taux thérapeutiques de médicament après quatre semaines de traitement (149).

D'autre part, soixante-deux patients de cette étude ont présenté une toxicité médicamenteuse avec des taux sériques dans la plage de toxicité. Ils ont été assignés à deux groupes différents :

- Groupe 1 avec réduction de la dose
- Groupe 2 avec réduction de la dose et administration du médicament à 20h

Suite à ce changement, on a observé une meilleure tolérance au médicament chez les sujets avec un nombre significativement plus élevé chez les patients du groupe 2 (149).

Yegnanarayan et al. en avaient conclu que l'administration de la plupart ou de la totalité de la dose de phénytoïne et de carbamazépine vers 20h permettait d'améliorer la réponse des patients épileptiques actifs diurnes non répondeurs aux doses standard (144)(149).

5. Étude de Thome-Souza

Le clobazam a fait l'objet d'une étude de dosage différentiel. On a administré une dose plus élevée de médicament le soir selon la proportion élevée des crises la nuit (de 18h à 6h).

Vingt-sept patients ont fait l'objet d'un traitement différentiel par clobazam comme traitement d'appoint. Les résultats de cette étude montrent que les patients avec le dosage différentiel ont toléré une dose totale médiane de clobazam plus élevée au premier suivi que les sujets du groupe témoins (115)(150).

Le dosage différentiel des patients épileptiques avec des crises généralisées leur a permis de diminuer la médiane des crises de 77,5% à contrario de 50% chez le groupe témoin (115)(150).

Thome-Souza et son équipe ont conclu que la dose différentielle plus élevée de clobazam le soir avait un effet bénéfique sur la régulation des crises chez les patients présentant des crises principalement nocturnes et matinales (115)(150).

Toutes les études mènent à impliquer le système circadien dans la **génération des crises d'épilepsie cycliques**. Les crises produites pendant le sommeil nocturne habituel semblent être déclenchées de manière plus significative par le sommeil (97).

Elles mettent toute en évidence **l'utilité et l'efficacité du dosage différentiel des AE**. Le dosage différentiel est ici relaté comme un procédé sûr pour contrôler les crises aiguës mais aussi pour réduire les crises au long cours (97).

Toutefois, aucune étude aborde la pharmacorésistance et le dosage différentiel comme solution pour la diminuer. Cela est inquiétant car la pharmacorésistance touche un tiers des patients épileptiques et amène de façon plus prématurée à une mort subite et inexpliquée en épilepsie (97).

La réticence des médecins à prescrire les AE sous forme de dosage différentiel est surtout liée à la non-position de l'ILAE sur ce sujet. Elle ne le soutient pas mais ne s'y oppose pas non plus. Elle semble juste se référer au dosage conventionnel. Pour une globalisation du dosage différentiel, il faudrait donc que l'ILAE se positionne en faveur de celui-ci (97)(151).

G. Zeitgebers

Les zeitgebers regroupent **différents facteurs extérieurs** comme la lumière. Ils jouent sur l'horloge circadienne et cherchent à modifier les rythmes endogènes. Ce sont une nouvelle piste qui pourrait également intervenir dans le traitement de l'épilepsie (144)(152).

La **luminothérapie** a fait l'objet d'une étude chez un groupe de patients épileptiques. Dans un essai randomisé en double aveugle, cent-un adultes avec une épilepsie focale médicalement réfractaire ont été recrutés. Baxendale et al. ont noté la fréquence de leurs crises à domicile pendant douze semaines. Cinquante et un des sujets ont reçu une boîte lumineuse à haute intensité (10 000 lux). Les cinquante autres ont reçu quant-à-eux une boîte identique mais à intensité moindre soit une dose sous-thérapeutique (2000 lux). Les deux groupes devaient utiliser la boîte trente minutes à leur réveil tous les jours. Soixante-dix-sept sujets ont fini l'étude (93)(153).

La réduction médiane des crises était de 1,5 chez le groupe témoin et de 3 chez le groupe ayant reçu la boîte à haute intensité. Cependant les taux de réponse dans les conditions de traitement n'étaient pas significativement différents (93)(153).

On ne constate donc pas de différence significative mais les résultats restent encourageants pour certains types d'épilepsie spécifiques (93)(153).

Toutefois, cette méthode doit être utilisée avec prudence car la luminothérapie a montré un effet néfaste sur l'épilepsie focale extratemporale en augmentant les crises (93)(153).

H. Mélatonine

La concentration plasmatique de mélatonine semble être augmentée pendant les crises d'épilepsie. Des chercheurs se sont donc penchés sur l'effet plausible anticonvulsivant de la mélatonine. Des hypothèses ont été émises en faveur d'une suppression de l'activité épileptique par la mélatonine à certains dosages. Cela reste encore à démontrer car on ne sait pas quelle est la durée de réponse de la mélatonine aux crises et si les changements de mélatonine pendant les crises sont un marqueur de la maladie. Il faut également prendre en considération la variabilité interindividuelle des taux sériques de mélatonine (93)(154).

Cette suppression de l'activité épileptique serait basée sur le piégeage des radicaux libres par la mélatonine ou une potentialisation des effets du GABA (93)(155)(156).

Cependant ces études restent limitées et donnent des résultats contradictoires. Des études avec essais randomisés en double aveugle n'ont montré aucun effet bénéfique ni sur la fréquence des crises ni sur la qualité de vie ou les effets indésirables. Les études étaient néanmoins de mauvaise qualité méthodologique et n'évaluaient pas forcément spécifiquement la fréquence des crises ou les effets indésirables. On ne peut donc pas en conclure que la mélatonine ait un effet bénéfique ou néfaste sur les personnes épileptiques (93)(157).

Cela reste toujours une piste potentielle car la mélatonine peut être utilisée comme médicament chronothérapeutique pour réguler le rythme circadien (93)(158).

I. Traitement personnalisé

L'idée d'un traitement personnalisé ne fait qu'émerger de nos jours et plus précisément dans ce type de pathologie. Il est nécessaire de mieux analyser le patient de manière individuelle via la **génétique**, la **neuroanatomie** et la **temporalité** (87).

D'un point de vue génétique, de nombreux gènes en cause dans différents types d'épilepsie ont été distingués et mis en cause dans la physiopathologie (87).

Au niveau neuroanatomique, la cartographie du cerveau de l'individu est une réelle avancée et permet de localiser le foyer épileptogène et les aires cérébrales touchées. La neurochirurgie reste aujourd'hui le meilleur traitement si elle est possible (87).

Pour ce qui en est de la temporalité, c'est ce qui pourrait connaître la plus grande avancée et les plus grands progrès dans les années à venir. Un suivi individuel avec prise en compte des cycles du patient, de son hygiène du sommeil et de ses facteurs de prédisposition donnerait lieu à une approche plus personnalisée et encore quasiment inconnue (87).

L'objectif est d'avoir un suivi constant de la maladie pour anticiper les crises. Celui-ci pourra potentiellement voir le jour avec l'utilisation de nouvelles technologies (87).

De nos jours notamment, un EEG implantable peu invasif est en étude dans divers pays (Danemark, Australie, États-Unis, Suisse). Il capte les signaux épileptiques en permanence, les compte, en fait une analyse statistique avec un système d'alerte et transmet ces informations au neurologue. Tout cela favorise l'utilisation de la chronothérapie plus particulièrement lors des variations de dosages dans les périodes de haut et bas risque (87).

J. Synthèse

De nombreuses études montrent aujourd'hui le caractère cyclique de l'épilepsie avec une implication des systèmes circadiens, veille/sommeil et multidiens. Ces rythmes diffèrent en fonction du type d'épilepsie, de sa localisation et de sa sémiologie. Une possible part génétique de ces rythmes dans l'épilepsie n'est pas à exclure.

Des études effectuées sur certains traitements AE tendent à penser que le rythme circadien a également un impact sur leur chronopharmacocinétique et leur chronopharmacodynamie. Le

moment d'administration du médicament est donc un facteur essentiel dans la réponse au traitement. Il peut diminuer ou augmenter l'efficacité et la toxicité.

<u>Molécules</u>	<u>Chronopharmacocinétique</u>
Carbamazépine	- <u>Forme à libération retardée</u> : absorption possiblement retardée si prise après un repas - Taux plasmatiques plus élevés pendant la nuit 24 heures après l'administration du médicament
Diazépam	- <u>Administration biquotidienne</u> : C_{max} plus élevée et t_{max} plus rapide après la dose du matin
Midazolam	- Semble posséder des concentrations plasmatiques plus élevées la nuit
Valproate de sodium	- Absorption possiblement retardée si prise après un repas - Influence probable de la quantité de nourriture ingérée sur son absorption - Concentrations libres maximales entre deux et six heures du matin - Liaison aux protéines plasmatiques maximale durant l'après-midi - <u>Administration biquotidienne</u> : concentrations sériques plus élevées et t_{max} plus faible après la dose du matin - Métabolites de l'acide valproïque excrétés de manière plus faible entre deux et huit heures du matin

Tableau n°6 : Synthèse des propriétés chronopharmacocinétiques des molécules antiépileptiques étudiées chez l'Homme

<u>Molécules</u>	<u>Chronopharmacodynamie</u>
Carbamazépine	- <u>Administration aiguë de la forme à libération contrôlée</u> : perturbation du sommeil paradoxal
Gabapentine et lamotrigine	- Amélioration de la stabilité du sommeil
Lévétiracétam	- Consolidation du sommeil sans modification de la vigilance
Valproate de sodium	- Peut avancer ou retarder l'expression rythmique du gène Period2:Luciférase selon le moment d'administration

Tableau n°7 : Synthèse des propriétés chronopharmacodynamiques des molécules antiépileptiques étudiées chez l'Homme

La chronothérapie dans l'épilepsie est majoritairement étudiée via le dosage différentiel. Il est particulièrement utile dans les formes d'épilepsie d'origine circadienne.

Guilhoto, Loddenkemper et Mirzoev ont montré l'intérêt du dosage différentiel dans les épilepsies focales et généralisées.

Yegnanarayan a manifesté l'intérêt d'une administration d'une dose plus élevée de phénytoïne et de carbamazépine vers 20h dans l'épilepsie tonico-clonique.

Thome-Souza a quant-à-lui fait des études sur le clobazam et en a conclu que l'administration de cet AE le soir avait un effet bénéfique chez les patients avec des crises principalement nocturnes et matinales.

Ces études possèdent cependant des limites car aucune de ses expériences n'a abordé la pharmacorésistance. Le dosage différentiel pourrait pourtant en être une solution et amener à un traitement personnalisé.

De plus, d'autres pistes sont encore à approfondir comme l'utilisation de zeitgebers ou les effets de la mélatonine sur l'épilepsie.

Conclusion

Les études de chronobiologie et de chronopharmacologie permettent aujourd'hui de montrer l'intérêt des rythmes biologiques sur l'organisme et la prise de médicaments. Elles contribuent à augmenter l'efficacité du médicament et à diminuer ses effets indésirables.

L'épilepsie est une pathologie encore mal contrôlée avec un tiers de personnes pharmacorésistantes. Elle utilise des médicaments à marges thérapeutiques étroites qui possèdent un lien encore mal connu avec les rythmes circadiens. La démonstration scientifique de ce lien favoriserait l'utilisation de la chronothérapie.

La chronothérapie est une méthode à fort potentiel mais encore méconnue dans l'épilepsie. Des études menées sur des épilepsies d'origine circadienne donnent à penser que la méthode par dosage différentiel pourrait avoir un réel impact sur la prise en charge de l'épilepsie et plus particulièrement des épilepsies pharmacorésistantes. Elle permettrait de diminuer ou d'espacer les crises et de retarder la pharmacorésistance et donc *in fine* la mort subite inattendue par épilepsie.

En outre, cette méthode par dosage différentiel n'a pas encore assez fait ses preuves pour être utilisée comme méthode de référence par l'ILAE. Il est important de rappeler qu'elle peut avoir des effets bénéfiques mais aussi délétères car les AE présentent une grande toxicité. D'autres études sont donc à entreprendre.

De nouvelles thérapies comme la luminothérapie et l'utilisation de mélatonine ne sont pas à négliger non plus et feront sûrement l'objet d'études dans les années à venir.

Le pharmacien d'officine doit donc se tenir informé de l'évolution des prises en charge de l'épilepsie. Si la méthode par dosage différentiel vient à prendre une place majeure dans la stratégie thérapeutique, il devra s'en avertir afin de prodiguer les meilleurs conseils à son patient. Des entretiens pharmaceutiques pourraient même voir le jour en officine dans les prochaines années.

Bibliographie

1. Inserm [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Chronobiologie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/chronobiologie/>
2. Agence Science-Presse [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Brève histoire de la chronobiologie. Disponible sur: <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2018/03/14/breve-histoire-chronobiologie>
3. Labrecque G, Sirois-Labrecque M. Chronopharmacologie. Rythmes biologiques et administration des médicaments [Internet]. Presses de l'Université de Montréal PUM; 2002 [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://univ-scholarvox-com.proxy.scd.univ-tours.fr/book/88858470>
4. Burns C, Musajo-Somma A, Sournia JC, Tricot JP, Gasparon D, Blair J, et al. ASSOCIATE EDITORS EDITEURS ASSOCIES.
5. Reinberg AE. Chronobiologie médicale, chronothérapeutique. (Médecine-Sciences Flammarion).
6. Dubois G. De la chronobiologie médicale à la chronothérapeutique. Actual Pharm. 1 janv 2020;59(597, Supplément):12-5.
7. Aux frontières du cerveau : le tic-tac de l'horloge biologique - Théragora [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.theragora.fr/acteurs-de-ma-sante/societes-savantes/aux-frontieres-du-cerveau--le-tic-tac-de-l-horloge-biologique.html>
8. Schéma de l'œil (en coupé) avec une représentation agrandie de la... | Télécharger le diagramme scientifique [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-loeil-en-coupe-avec-une-representation-agrandie-de-la-retine-au-centre-La_fig1_274634168
9. Masson E. EM-Consulte. [cité 16 oct 2023]. Chronopharmacocinétique des médicaments. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/191919/chronopharmacocinetique-des-medicaments>
10. Temporal variations in transcutaneous passage of drugs: the example of lidocaine in children and in rats - PubMed [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1797417/>
11. Lemmer B, Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. nov 1991;32(5):627-9.
12. Wirz-Justice A. Circadian rhythms in mammalian neurotransmitter receptors. Prog Neurobiol. 1987;29(3):219-59.
13. Kafka MS, Benedito MA, Roth RH, Steele LK, Wolfe WW, Catravas GN. Circadian rhythms in catecholamine metabolites and cyclic nucleotide production. Chronobiol Int. 1986;3(2):101-15.
14. B L, H B, S S, Ph L. On the daily variation in the beta-receptor-adenylate cyclase-cAMP-phosphodiesterase system in rat forebrain. Chronobiol Int [Internet]. 1987 [cité 24 sept 2024];4(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2830035/>
15. Scopus preview - Scopus - Document details - Human circadian rhythm of the threshold bronchial response to acetylcholine [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-2542439084&origin=inward&txGid=05392aca743540360167886112115a7e>
16. Gaultier C, Reinberg A, Girard F. Circadian rhythms in lung resistance and dynamic lung compliance of healthy children. Effects of two bronchodilators. Respir Physiol. 1 nov 1977;31(2):169-82.
17. Circadian reactivity rhythm of human skin to house dust, penicillin, and histamine. J Allergy. 1 nov 1969;44(5):292-306.
18. Circadian changes of the duration of action of local anaesthetic agents | Naunyn-

- Schmiedeberg's Archives of Pharmacology [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00499924>
19. Wiemers R, Lemmer, B. Diurnal variations in the local anesthetic effect of carticaine plus epinephrine measured with an electronic pulp tester in patients with carries. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1988;253-6.
 20. Halberg F, Bittner JJ, Gully RJ, Albrecht PG, Brackney EL. 24-Hour periodicity and audiogenic convulsions in I mice of various ages. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* févr 1955;88(2):169-73.
 21. Halberg F. Temporal coordination of physiologic function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1960;25:289-310.
 22. Halberg, F, Reinberg, A. Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine. *J Physiol (Paris).* 1967;117-200.
 23. Haus E, Halberg F. 24-Hour rhythm in susceptibility of C mice to a toxic dose of ethanol. *J Appl Physiol.* nov 1959;14:878-80.
 24. Circadian Chronopharmacology | Annual Reviews [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.pa.11.040171.002323>
 25. Radzialowski FM, Bousquet WF. Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in the rat and mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 1968;163(1):229-38.
 26. Haen, E, Golly, I. Circadian variation in the cytochrome P-450 system of rat liver. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1986;357-60.
 27. Belanger, PM, Bruguerolle, B, Desgagné, M. Temporal variation in the inductive effect of 3,4-benzopyrene in rat. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1986;361-4.
 28. Bélanger PM, Lalande M, Labrecque G, Dore FM. Diurnal variations in the transferases and hydrolases involved in glucuronide and sulfate conjugation of rat liver. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 1985;13(3):386-9.
 29. Labrecque, G, Bélanger, PM. Mécanismes fondamentaux de la chronopharmacologie. *Pathol Biol.* 1987;917-23.
 30. Belanger PM, Belanger PM. Chronobiological variation in the hepatic elimination of drugs and toxic chemical agents. *Annu Rev Chronopharmacol.* 1 janv 1988;1-46.
 31. Lavigne JG, Belanger PM, Dore F, Labrecque G. Temporal variations in chloroform-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology.* 1983;26(3-4):267-73.
 32. Masson E. EM-Consulte. [cité 27 sept 2024]. Toxicité rénale des médicaments. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/65165/toxicite-renale-des-medicaments>
 33. Cambar, J, Cal, JC. Rythmes biologiques et toxicité des agents physiques, chimiques et médicamenteux. *Pharmacol Biol.* 1987;259-69.
 34. Cambar, J, Dorian, C, Cal, JC. Chronobiologie et physio-pathologie rénale. *Pathol Biol.* 1987;977-84.
 35. Levi FA, Hrushesky WJ, Halberg F, Langevin TR, Haus E, Kennedy BJ. Lethal nephrotoxicity and hematologic toxicity of cis-diamminedichloroplatinum ameliorated by optimal circadian timing and hydration. *Eur J Cancer Clin Oncol.* mai 1982;18(5):471-7.
 36. Lévi FA, Boughattas, NA, Blazsek, I. Cancer chrono-therapy. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1988;283-333.
 37. Hrushesky, WJM, Von Roemeling, R. Chemotherapy-induced vomiting : circadian drug-timing as a source of traductable within patients variabilty. *Cancer Treatment Report.* 1986;1347-8.
 38. Hrushesky, WJM. The pratical application of chronobiology to oncology. *Ann J Anatomy.* 1983;519-42.
 39. Moore JG, Goo RH. Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man. *Chronobiol Int.* 1987;4(1):111-6.

40. Fisch, J, Yonovitz, A, Smolensky, M. Effects of circadian rhythm on kanamycin-induced hearing loss. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1984;385-8.
41. Soulban, G, Yonovitz, A. Gentamicin-induced chronotoxicity : use of body temperature as a circadian marker rhythm. *Ann Rev Chronopharmacol.* 1986;293-6.
42. Épilepsie : définition et causes [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/epilepsie/definition-causes-facteurs-favorisants>
43. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82.
44. Inserm [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Épilepsie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>
45. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
46. Masson E. EM-Consulte. [cité 19 juill 2022]. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7230/physiopathologie-des-crisis-et-des-etats-de-mal-ep>
47. Architecture du cerveau | Parlons sciences [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/architecture-du-cerveau>
48. Neuroanatomy, Neuron Action Potential - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546639/>
49. Lacour, B, Belon, J-P. Physiologie. Elsevier Masson SAS. 2015. (Les cours de L2-M2 Pharma).
50. Hoehne A. Role of electrical synapses in information processing within a canonical feed-forward microcircuit [Internet] [phdthesis]. Sorbonne Université; 2019 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03403381>
51. GABA Metabolism and Transport: Effects on Synaptic Efficacy [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/np/2012/805830/>
52. ResearchGate [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Overview of the synaptic cleft and the metabolic synopsis of a... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-the-synaptic-cleft-and-the-metabolic-synopsis-of-a-GABAergic-synapse-The_fig1_339362501
53. Gielen M. Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate - Des protéines responsables de la transmission synaptique excitatrice. *médecine/sciences.* 1 janv 2010;26(1):65-72.
54. ResearchGate [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Figure 1. La synapse glutamatergique. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-synapse-glutamatergique_fig1_323654063
55. Silva AV da, Cabral FR. Ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* nov 2008;14:39-45.
56. VIDAL [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Le diagnostic de l'épilepsie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/diagnostic.html>
57. EEG (électroencéphalogramme) - Clinique Mayo [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/eeg/about/pac-20393875#dialogId19677523>
58. Épilepsie : symptômes et diagnostic [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/epilepsie/symptomes-diagnostic>
59. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>
60. VIDAL [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Recommandations Épilepsie de l'adulte.

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-adulte-1679.html>

61. Koçak F, Issaoui A, Mroueh L. Diagnostic et classification des épilepsies. Actual Pharm. 1 mars 2023;62(624):51-4.
62. John Libbey Eurotext - Epileptic Disorders - The aetiologies of epilepsy [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/the_aetiologies_of_epilepsy_319675/article.phtml?tab=texte
63. Facteurs favorisants | EPI Bretagne [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.epibretagne.org/content/facteurs-favorisants>
64. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 16 sept 2024]. QUELS SONT LES MECANISMES BIOLOGIQUES DE L'ÉPILEPSIE ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/epilepsie/quels-sont-les-mecanismes-biologiques-de-lepilepsie/>
65. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Comprendre l'Épilepsie et la crise d'Épilepsie : qu'est ce que c'est ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/epilepsie/>
66. Épilepsie : traitement [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/epilepsie/traitement>
67. Belon, J-P, Faure, S. Médicaments, L'enseignement en fiches. 2022. (Objectif Internat Pharmacie).
68. VIDAL [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Épilepsie non contrôlée de l'adulte : ONTOZRY, nouvelle option thérapeutique de troisième ligne. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29977-epilepsie-non-controlee-de-l-adulte-ontozry-nouvelle-option-therapeutique-de-troisieme-ligne.html>
69. Médicaments antiépileptiques : quoi de neuf récemment ? Prat Neurol - FMC. 1 sept 2022;13(3):179-87.
70. Cannabidiol pour traiter l'épilepsie.pdf.
71. Épilepsie : EPIDYOLEX (cannabidiol) disponible en officine [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30006-epilepsie-epidyolex-cannabidiol-disponible-en-officine.html>
72. Franco V, Bialer M, Perucca E. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. Neuropharmacology. 1 mars 2021;185:108442.
73. Bianchi, El Anbassi V Sarra. Deboeck Médicaments.
74. Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Les traitements de l'épilepsie. Disponible sur: <https://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/les-traitements/>
75. La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies [Internet]. LFCE: Ligue Française contre l'Épilepsie. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://www.epilepsie-info.fr/fiche_infos_patients/fiche-infos-patients-la-stimulation-du-nerf-vague-dans-le-traitement-des-epilepsies/
76. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=2103&language=french>
77. Le régime cétogène dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant [Internet]. Épilepsie de l'enfant et de l'adolescent. 2022 [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://epilepsie-robertdebre.aphp.fr/centre-de-reference-des-epilepsies-rares/regimes-cetogenes/le-regime-cetogene-dans-les-epilepsies-pharmacoresistantes-de-lenfant/>
78. Nagai Y. [Biofeedback treatment for epilepsy]. Nihon Rinsho Jpn J Clin Med. mai 2014;72(5):887-93.
79. Biofeedback et épilepsie pharmacorésistante : le retour d'une thérapeutique ancienne ?

Rev Neurol (Paris). 1 mars 2014;170(3):187-96.

80. – Principe du biofeedback, adapté de Micoulaud-Franchi et al. [22]. Une... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/figure/Principe-du-biofeedback-adapte-de-Micoulaud-Franchi-et-al-22-Une-activite_fig2_260341146

81. VIDAL [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Recommandations Crise convulsive de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crise-convulsive-de-l-adulte-3755.html>

82. CRAT L. Antiépileptiques – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/12608/>

83. VIDAL [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Recommandations Épilepsie de l'enfant. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-enfant-1838.html>

84. Loizon M, Rheims S. Prise en charge d'une épilepsie pharmacorésistante. Presse Médicale. 1 mars 2018;47(3):234-42.

85. Haute Autorité de Santé - Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272300/fr/prise-en-charge-des-epilepsies-partielles-pharmaco-resistantes

86. F H, F C, G C, Gs K. [Glossary of chronobiology (author's transl)]. Chronobiologia [Internet]. 1977 [cité 4 oct 2024];4 Suppl 1. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/352650/>

87. Baud M, Schindler K, Flgel D, Bassetti C. Chronothérapie personnalisée pour l'épilepsie. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum. 22 sept 2020;

88. Grohme K, Khatami R. Epilepsie und Chronobiologie. Z Für Epileptol. 1 févr 2018;31(1):5-11.

89. RHYTHM IN EPILEPSY - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600416144>

90. Karoly PJ, Freestone DR, Boston R, Grayden DB, Himes D, Leyde K, et al. Interictal spikes and epileptic seizures: their relationship and underlying rhythmicity. Brain J Neurol. avr 2016;139(Pt 4):1066-78.

91. Baud MO, Kleen JK, Mirro EA, Andrechak JC, King-Stephens D, Chang EF, et al. Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. Nat Commun. 8 janv 2018;9(1):88.

92. Bassetti CL, Ferini-Strambi L, Brown S, Adamantidis A, Benedetti F, Bruni O, et al. Neurology and psychiatry: waking up to opportunities of sleep. : State of the art and clinical/research priorities for the next decade. Eur J Neurol. 2015;22(10):1337-54.

93. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy | Current Neurology and Neuroscience Reports [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-013-0339-2>

94. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. Epilepsia. oct 1997;38(10):1082-8.

95. Hormones et crises d'épilepsie - PubMed [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379295/>

96. Baxendale S, Fisher J. Moonstruck? The effect of the lunar cycle on seizures. Epilepsy Behav EB. oct 2008;13(3):549-50.

97. The Need for Antiepileptic Drug Chronotherapy to Treat Selected Childhood Epilepsy Syndromes and Avert the Harmful Consequences of Drug Resistance - Sheryl Manganaro, Tobias Loddenkemper, Alexander Rotenberg, 2017 [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179573516685883>

98. 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.
99. Zarowski M, Loddenkemper T, Vendrame M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children. *Epilepsia*. juin 2011;52(6):1076-83.
 100. Quigg M, Straume M, Menaker M, Bertram EH. Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol*. juin 1998;43(6):748-55.
 101. Pavlova MK, Shea SA, Scheer FAJL, Bromfield EB. Is there a circadian variation of epileptiform abnormalities in idiopathic generalized epilepsy? *Epilepsy Behav*. nov 2009;16(3):461-7.
 102. Les crises d'épilepsie dépendraient de l'horloge biologique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/crises-epilepsie-dependraient-horloge-biologique/>
 103. The circadian dynamics of the hippocampal transcriptome and proteome is altered in experimental temporal lobe epilepsy | Science Advances [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aat5979>
 104. Durazzo TS, Spencer SS, Duckrow RB, Novotny EJ, Spencer DD, Zaveri HP. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology*. 8 avr 2008;70(15):1265-71.
 105. Loddenkemper T, Vendrame M, Zarowski M, Gregas M, Alexopoulos AV, Wyllie E, et al. Circadian patterns of pediatric seizures. *Neurology*. 11 janv 2011;76(2):145-53.
 106. Hofstra WA, Grootemarsink BE, Dieker R, van der Palen J, de Weerd AW. Temporal distribution of clinical seizures over the 24-h day: a retrospective observational study in a tertiary epilepsy clinic. *Epilepsia*. sept 2009;50(9):2019-26.
 107. Karafin M, St Louis EK, Zimmerman MB, Sparks JD, Granner MA. Bimodal ultradian seizure periodicity in human mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. juill 2010;19(6):347-51.
 108. Wa H, Mc G, J van der P, R van R, Be G, Aw de W. Timing of temporal and frontal seizures in relation to the circadian phase: a prospective pilot study. *Epilepsy Res* [Internet]. mai 2011 [cité 30 sept 2024];94(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388790/>
 109. Ramgopal S, Shah A, Zarowski M, Vendrame M, Gregas M, Alexopoulos AV, et al. Diurnal and sleep/wake patterns of epileptic spasms in different age groups. *Epilepsia*. juill 2012;53(7):1170-7.
 110. S R, M V, A S, M G, M Z, A R, et al. Circadian patterns of generalized tonic-clonic evolutions in pediatric epilepsy patients. *Seizure* [Internet]. sept 2012 [cité 7 oct 2024];21(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717517/>
 111. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep--wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*. 12 juin 2001;56(11):1453-9.
 112. Sinha S, Brady M, Scott CA, Walker MC. Do seizures in patients with refractory epilepsy vary between wakefulness and sleep? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2006;77(9):1076-8.
 113. Labrecque G, Bélanger PM. Biological rhythms in the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. *Pharmacol Ther*. 1 oct 1991;52(1):95-107.
 114. Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in mice. *Chronobiol Int*. févr 1991;8(1):35-43.
 115. Potruch A, Khoury ST, Ilan Y. The role of chronobiology in drug-resistance epilepsy: The potential use of a variability and chronotherapy-based individualized platform for improving the response to anti-seizure drugs. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 1 août

2020;80:201-11.

116. W BC, I D, K A, M BA, A R, Na B. Circadian variation of Valproic acid pharmacokinetics in mice. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci* [Internet]. 16 juill 2013 [cité 14 oct 2024];49(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707469/>
117. Meinardi H, Van Der Kleijn E, Meijer JW, Van Rees H. Absorption and distribution of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. juin 1975;16(2):353-65.
118. Theisohn, M, Assion, HJ, Werner, U. Influence du petit déjeuner et de l'heure de la journée sur la distribution de la carbamazépine chez des volontaires sains après la prise d'une dose unique (600mg) d'une préparation standard ou retardée de carbamazépine. Raven Press. 1989;31-54.
119. Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Circadian changes of valproate kinetics depending on meal condition in humans. *J Clin Pharmacol*. sept 1992;32(9):822-6.
120. Patel IH, Venkataramanan R, Levy RH, Viswanathan CT, Ojemann LM. Diurnal oscillations in plasma protein binding of valproic acid. *Epilepsia*. juin 1982;23(3):283-90.
121. Shirkey RJ, Jellett LB, Kappatos DC, Maling TJ, Macdonald A. Distribution of sodium valproate in normal whole blood and in blood from patients with renal or hepatic disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(4):447-52.
122. Oishi K, Ohkura N, Kadota K, Kasamatsu M, Shibusawa K, Matsuda J, et al. Clock mutation affects circadian regulation of circulating blood cells. *J Circadian Rhythms*. 2 oct 2006;4:13.
123. Yoshiyama Y, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacokinetic study of valproic acid in man: comparison of oral and rectal administration. *J Clin Pharmacol*. nov 1989;29(11):1048-52.
124. Klotz U, Reimann IW. Chronopharmacokinetic study with prolonged infusion of midazolam. *Clin Pharmacokinet*. 1984;9(5):469-74.
125. Nakano S, Watanabe H, Nagai K, Ogawa N. Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. août 1984;36(2):271-7.
126. Olano, I, Vázquez, M, Fagiolino, P. Chronopharmacocinétique de la carbamazépine et de son métabolite 10.11 époxyde. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1998;17 : 153-6.
127. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*. 19 janv 2001;291(5503):490-3.
128. Mj T, P G, P L, Gm S, Ja M. Circadian rhythms in glutathione and glutathione-S transferase activity of rat liver. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* [Internet]. févr 1992 [cité 7 oct 2024];100(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1380339/>
129. H J, A W. Diurnal fluctuation and pharmacological alteration of mouse organ glutathione content. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 4 janv 1985 [cité 7 oct 2024];34(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4039139/>
130. T T, M T, N M, H N, S K, S O. Molecular basis for rhythmic expression of CYP3A4 in serum-shocked HepG2 cells. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. déc 2007 [cité 7 oct 2024];17(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18004209/>
131. Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a high-fat diet with regard to induced obesity and lipid metabolism - PubMed [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22587351/>
132. Vagnucci AH, Shapiro AP, McDonald RH. Effects of upright posture on renal electrolyte cycles. *J Appl Physiol*. juin 1969;26(6):720-31.
133. Régulation de l'expression de l' α ENaC par la protéine de l'horloge circadienne Période 1 dans les cellules mpkCCDC14 - PMC [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2975761/>
134. Variations circadiennes de l'excrétion rénale de magnésium, de calcium, de

- phosphore, de sodium et de potassium lors d'alimentations fréquentes et de jeûnes - PubMed [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5328691/>
135. Valproic acid has temporal variability in urinary clearance of metabolites - PubMed [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247111/>
136. Hofstra WA, van der Palen J, de Weerd AW. Morningness and eveningness: when do patients take their antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* EB. mars 2012;23(3):320-3.
137. Dm O, Cj W, Am S, Ak Z, K F. Effects of diazepam on gene expression and link to physiological effects in different life stages in zebrafish *Danio rerio*. *Environ Sci Technol* [Internet]. 10 janv 2010 [cité 7 oct 2024];44(19). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20804179/>
138. S O, S N, N O. Chronotoxicity of sodium valproate and its mechanisms in mice: dose-concentration-response relationship. *Chronobiol Int* [Internet]. 1989 [cité 7 oct 2024];6(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2509086/>
139. Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, Ben-Attia M, Reinberg A, Boughattas NA. Chronotolerance study of the antiepileptic drug valproic acid in mice. *J Circadian Rhythms*. 10 mai 2012;10:3.
140. Chronotoxicity of sodium valproate in pregnant mouse and embryo - PubMed [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8935719/>
141. Hallam KT, Olver JS, Norman TR. Effect of sodium valproate on nocturnal melatonin sensitivity to light in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juill 2005;30(7):1400-4.
142. As J, J B, B OL, J H, Gb L. Valproic acid phase shifts the rhythmic expression of *Period2::Luciferase*. *J Biol Rhythms* [Internet]. déc 2011 [cité 7 oct 2024];26(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215612/>
143. A C, U M, A G, A T, C B, R M. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia* [Internet]. janv 2006 [cité 7 oct 2024];47(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16417535/>
144. Ramgopal S, Thome-Souza S, Loddenkemper T. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(4):339.
145. Guilhoto LMFF, Loddenkemper T, Vendrame M, Bergin A, Bourgeois BF, Kothare SV. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures. *Epilepsy Behav* EB. févr 2011;20(2):334-7.
146. Mirzoev A, Bercovici E, Stewart LS, Cortez MA, Snead OC, Desrocher M. Circadian profiles of focal epileptic seizures: a need for reappraisal. *Seizure*. juill 2012;21(6):412-6.
147. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a genotypic comparative study of Japanese and Korean families carrying the *CHRNA4* Ser284Leu mutation | *Journal of Human Genetics* [Internet]. [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/jhg201169>
148. T L, Sw L, J K, Sv K. Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* [Internet]. avr 2011 [cité 9 oct 2024];28(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399517/>
149. R Y, Sd M, S S. Chronotherapeutic dose schedule of phenytoin and carbamazepine in epileptic patients. *Chronobiol Int* [Internet]. 2006 [cité 11 oct 2024];23(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050216/>
150. Thome-Souza S, Klehm J, Jackson M, Kadish NE, Manganaro S, Fernández IS, et al. Clobazam higher-evening differential dosing as an add-on therapy in refractory epilepsy. *Seizure*. août 2016;40:1-6.
151. Définition de l'épilepsie pharmaco-résistante : proposition de consensus du groupe de travail ad hoc de la Commission sur les stratégies thérapeutiques de l'ILAE - PubMed

- [Internet]. [cité 11 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889013/>
152. Quante M, Mariani S, Weng J, Marinac CR, Kaplan ER, Rueschman M, et al. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns. *Chronobiol Int*. févr 2019;36(2):203-13.
153. Baxendale S, O'Sullivan J, Heaney D. Bright light therapy as an add on treatment for medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. juill 2012;24(3):359-64.
154. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Uberos-Fernández J, Moreno-Madrid F, Acuña-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics*. juin 2007;38(3):122-5.
155. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing peroxidation. *Epilepsia*. mars 1998;39(3):237-43.
156. Lp N, Ds P, Ma A. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm* [Internet]. 1987 [cité 12 oct 2024];70(1-2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3668517/>
157. Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 août 2016;2016(8):CD006967.
158. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical Uses of Melatonin in Pediatrics. *Int J Pediatr*. 2011;2011:892624.

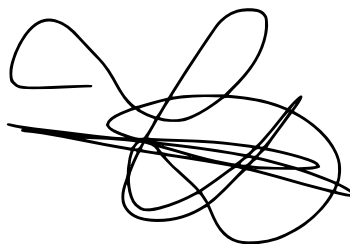
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) DEFREMONT Thibault

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 : ...21502826.....

N° Thèse : 92.....

Nom et Prénom : DEFREMONT Thibault.....

Sujet : Place de la chronothérapie chez les patients épileptiques.....
.....
.....

Tours, le : 12/12/2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

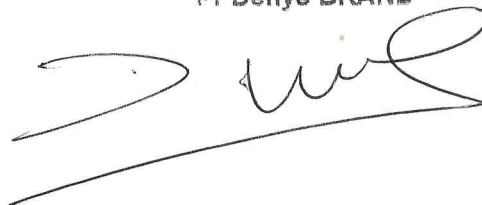
Pierre Bredeloux



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



**PLACE DE LA CHRONOTHÉRAPIE CHEZ LES PATIENTS
ÉPILEPTIQUES****RÉSUMÉ DE LA THÈSE :**

L'épilepsie est une maladie neurologique qui connaît de nombreuses résistances. Les traitements sont multiples mais peuvent devenir inefficaces à un certain stade de la maladie. Il est donc intéressant de se pencher sur de possibles alternatives aux thérapeutiques conventionnelles pour en améliorer sa prise en charge et en retarder cette pharmacorésistance. Parmi elles, une possibilité est la chronothérapie. Cette thérapeutique cherche à administrer les médicaments au bon moment dans la journée avec pour principe d'augmenter les effets bénéfiques du médicament et de diminuer ses effets indésirables.

Dans ce travail, nous étudierons dans un premier temps les grands principes de la chronobiologie et de la chronopharmacologie puis nous décrirons l'épilepsie et ses traitements et nous finirons par lier chronothérapie et épilepsie à l'aide des études existantes aujourd'hui.

**MOT-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE
CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
ET LES MEMBRES DU JURY :**

Chronothérapie, chronobiologie, chronopharmacologie, épilepsie,
pharmacorésistance, dosage différentiel

JURY :

Président :

MAUPOIL Véronique, Docteur en pharmacie, Professeur, Faculté de Pharmacie, Tours

Membres :

BREDELOUX Pierre, Docteur en pharmacie, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie, Tours

METIER Véronique, Docteur en pharmacie, Praticien attaché, CHU de Clocheville, Tours

BATHIER Julien, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine, Pharmacie Equatop, Saint-Cyr-sur-Loire

Date et lieu de soutenance :

Salles des actes, Faculté de Pharmacie de Tours, 28 novembre 2024